

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 972 431**

51 Int. Cl.:

C07C 69/533 (2006.01)

C07C 69/593 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2015 PCT/EP2015/055343**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.09.2015 WO15136093**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2015 E 15709519 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2023 EP 3116848**

54 Título: **Procedimiento que implica metátesis cruzada de olefinas**

30 Prioridad:

13.03.2014 GB 201404468

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.06.2024

73 Titular/es:

**GIVAUDAN S.A. (100.0%)
Chemin de la Parfumerie 5
1214 Vernier, CH**

72 Inventor/es:

**DAVEY, PAUL NICHOLAS;
LOVCHIK, MARTIN ALAN;
GOEKE, ANDREAS;
LORINCZ, KRISZTIAN;
TOTH, FLORIAN y
ONDI, LEVENTE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 972 431 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento que implica metátesis cruzada de olefinas

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de almizcle macrocíclico utilizando una reacción de metátesis cruzada. La invención también se refiere a nuevos intermediarios útiles en dicho procedimiento de formación de compuestos de almizcle macrocíclico.

El olor a almizcle es quizás la fragancia más apreciada universalmente. Los almizcles sintéticos se pueden dividir en tres clases principales: nitroalmizcles aromáticos, compuestos de almizcle policíclico y compuestos de almizcle macrocíclico. La detección de grupos químicos nitro y policíclicos en muestras humanas y medioambientales inició un debate público sobre el uso de estos compuestos. Algunas investigaciones han indicado que estos compuestos de almizcle no se descomponen en el medio ambiente y pueden acumularse en el cuerpo humano. Como tal, los compuestos de almizcle macrocíclico han ganado importancia en los últimos años.

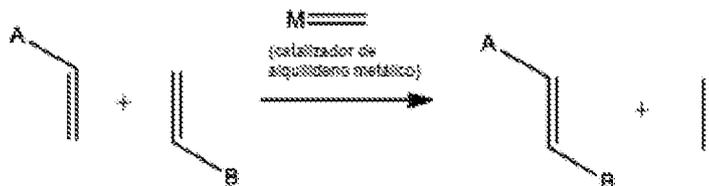
Los compuestos de almizcle macrocíclico comunes incluyen ambretolida (9-ambretolida y 7-ambretolida), nirvanolida, habanolida, cosmona, muscenona, velviona, civetona y globanona.

La 7-ambretolida se encuentra naturalmente en el aceite de semilla de almizcle ambreta (M. Kerschbaum, Chem Ber. 1927, 60B, 902) y es una base de perfume valiosa debido a su olor deseable. La 9-ambretolida es también un ingrediente de perfumería muy apreciado (C. Collaud, Helv. Chim. Acta 1942, 25, 965). Actualmente se sintetiza industrialmente a partir de ácido aleurítico. Sin embargo, el ácido aleurítico se obtiene de la goma laca mediante saponificación y, debido a las crecientes preocupaciones industriales con respecto al suministro y el precio de la goma laca, existe la necesidad de idear nuevas rutas sintéticas para obtener la muy valorada y valiosa 9-ambretolida.

La metátesis de olefinas se ha convertido en una herramienta importante en el campo de la química orgánica sintética. Una variante de la metátesis de olefinas, la llamada metátesis cruzada, es la reacción de dos olefinas diferentes en presencia de un catalizador organometálico, en la que un doble enlace de olefina cambia de lugar con el otro. Más particularmente, se trata de una reacción orgánica que implica la redistribución de fragmentos de olefinas mediante la escisión y regeneración de dobles enlaces carbono-carbono.

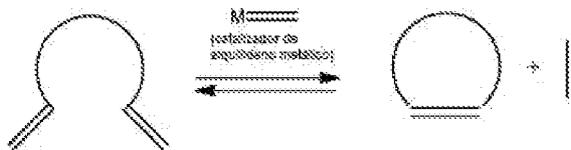
Se cree que el mecanismo de esta reacción procede mediante una cicloadición 2+2 de un sustrato que contiene alqueno a un catalizador de alquilideno metálico, formando un intermedio de metalociclobutano, que sufre cicloversión para generar el sustrato cargado con un carbeno metálico, que reacciona además con un segundo alqueno para producir el producto de metátesis y libera el catalizador de alquilideno metálico.

Esquemáticamente, una reacción de metátesis de olefinas se puede representar de la siguiente manera:



La reacción se puede usar para acoplar dos sustratos de olefina para formar un nuevo compuesto de olefina, que es un dímero de los dos sustratos. La reacción se muestra esquemáticamente anteriormente. El sustrato que contiene A y el sustrato que contiene B pueden reaccionar para formar un heterodímero (mostrado); sin embargo, tanto el sustrato que contiene A como el sustrato que contiene B pueden reaccionar consigo mismos para formar homodímeros.

Otra variante de la reacción de metátesis de olefinas es la denominada reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM). Esta reacción está ampliamente establecida como medio para formar estructuras anulares. Se puede emplear la reacción inversa para abrir el anillo de una estructura cíclica:



La RCM es simplemente una metátesis de olefina intramolecular de un dieno, que produce un cicloalqueno y un subproducto de alqueno volátil (etileno, en el caso del esquema anterior). La RCM ha sido ampliamente investigada como un medio para producir macrociclos. De hecho, se ha publicado en la bibliografía un procedimiento de laboratorio

que usa una reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM) usando un catalizador de alquilideno de rutenio (J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 94; Chem. Europ. J. 2013, 19, 2726-2740, J. Org. Chem. 1996, 61, 3942-3943, y WO 2012167171). Sin embargo, un problema con la RCM es que la reacción de cierre del anillo intramolecular compite con las reacciones de polimerización intermolecular, y la primera sólo se ve favorecida a alta dilución, por lo que, por razones de economía, esta química no ha encontrado uso industrial como medio de producir compuestos de almizcle macrocíclico por lo que el solicitante sabe.

A diferencia de la reacción de metátesis de cierre de anillo muy investigada, la reacción de metátesis cruzada ha sido relativamente poco estudiada. Las dificultades abundan con esta química. La migración inducida por catalizador de los dobles enlaces en los materiales de partida representa un desafío constante. Además, las diferencias en la reactividad de los grupos olefinicos de los materiales de partida pueden conducir a rendimientos deficientes del producto deseado. Aún más, la inevitable mezcla compleja que contiene homodímeros y heterodímeros puede ser difícil, lenta y costosa de separar y aislar en forma pura, particularmente cuando la reacción y la purificación deben ser escalables industrialmente.

El documento WO 2014/018578 describe la síntesis de civetona mediante metátesis de ácido palmítico y ácido oleico seguida de condensación de Dieckmann. La reacción de metátesis proporciona el producto éster dietílico olefínico deseado junto con una mezcla de varios subproductos de alqueno alifático. Se retiran los subproductos de alqueno alifático y sólo el éster dietílico olefínico se somete a ciclación usando una condensación de Dieckmann.

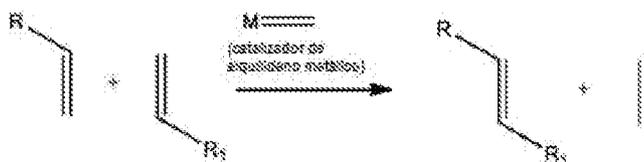
J. Gebauer et al. (J. Org. Chem., 2006, p. 2021-2025) describen la síntesis del antibiótico macrólido (-)-A26771B que implica la preparación de una β -cetolactona γ,δ -insaturada vía metátesis cruzada-lactonización secuencial.

La presente invención aborda los problemas de la técnica anterior y proporciona una síntesis eficiente y de alto rendimiento de compuestos de almizcle macrocíclico y sus intermedios de cadena abierta, usando metátesis cruzada.

Por consiguiente, la invención proporciona en un primer aspecto un método para formar un compuesto de almizcle macrocíclico que comprende las etapas de metatizar de forma cruzada una primera olefina y una segunda olefina en presencia de un catalizador de metal de transición homogéneo que contiene un ligando de alquilideno, para formar un heterodímero intermedio de dicha primera y segunda olefina, y ciclar el intermedio heterodímero para formar el compuesto de almizcle macrocíclico, como se define en la reivindicación 1.

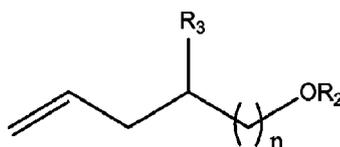
Según la presente invención, tanto la primera como la segunda olefina son olefinas con un doble enlace terminal.

A continuación se muestra esquemáticamente la primera etapa en la preparación del compuesto de almizcle macrocíclico, en la que la primera y segunda olefina se hacen reaccionar en una reacción de metátesis cruzada para producir el intermedio heterodímero.



El grupo R contiene un grupo hidroxilo protegido que contiene de 3 a 10 átomos de carbono; R_1 es un grupo éster carboxílico que contiene de 3 a 11 átomos de carbono; en la que el número de átomos de carbono en el grupo éster y el grupo hidroxilo protegido conjuntamente debe ser inferior a 15; y en la que M= representa un catalizador de metal de transición que contiene un ligando alquilideno.

Dicha primera olefina puede estar representada por la fórmula (I)



en la que OR_2 es un grupo hidroxilo protegido, que puede seleccionarse de un grupo éter alquílico; un grupo éster; un grupo éter silílico; o un grupo carbonato; R_3 es H o metilo; y n es un número entero de 1 a 8.

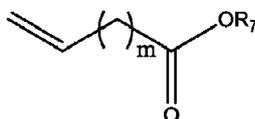
Los grupos protectores éter adecuados incluyen un resto alquilo ramificado o no ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, i-propilo, t-butilo o t-amilo.

Los grupos protectores éster adecuados incluyen $C(O)R_4$, en la que R_4 = hidrógeno, o un resto alquilo ramificado o no ramificado que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, i-propilo, t-butilo o t-amilo. Los grupos protectores éter silílico adecuados incluyen $Si(R_5)_3$, en la que R_5 es un resto alquilo ramificado o no ramificado,

que puede incluir metilo, etilo y propilo y t-butilo.

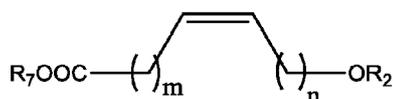
Los grupos protectores carbonato adecuados incluyen $C(O)OR_6$, en la que R_6 es un resto alquilo ramificado o no ramificado, por ejemplo metilo, etilo o propilo.

La segunda olefina está representada por la fórmula (II)



5 en la que R_7 es un resto alquilo ramificado o no ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y preferiblemente metilo o etilo, y m es un número entero de 1 a 10, preferiblemente 7.

10 Cuando las olefinas primera y segunda mencionadas específicamente anteriormente en las fórmulas (I) y (II) se someten a una reacción de metátesis cruzada según la presente invención, el intermedio heterodímero puede representarse mediante la fórmula (III).



en la que R_2 , R_7 , m y n son como se definen aquí anteriormente, y en la que la configuración del doble enlace puede ser E o Z según se desee.

15 Ciertos intermedios heterodímeros aquí definidos, así como su preparación mediante metátesis cruzada, representan cada uno de ellos aspectos adicionales de la presente invención.

En una realización particular de la presente invención, el intermedio heterodímero es un compuesto representado por la fórmula (IV)

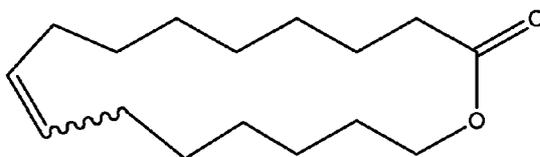


en la que R_7 es como se define anteriormente, en particular metilo.

20 Las ventajas del grupo protector éter t-butílico son múltiples y conducen a una eficiencia general de la síntesis de almizcles macrocíclicos. En particular, el grupo protector t-butilo es ventajoso porque da como resultado un producto heterodímero que puede separarse relativamente fácilmente de los productos secundarios homodímeros formados en la reacción de metátesis cruzada mediante destilación a temperaturas relativamente bajas, p. ej., por debajo de
25 alrededor de 100 a 220 grados centígrados a una presión de alrededor de 1 a 10 mbar. Además, este heterodímero es relativamente fácil de escindir en condiciones suaves durante la etapa de macrociclación subsiguiente para formar el almizcle macrocíclico.

Una vez completada la reacción de metátesis, el grupo protector de hidroxilo puede escindirse mediante varios procedimientos sintéticos dependiendo de la naturaleza del grupo protector, todos los cuales son bien conocidos por una persona experta en la técnica. El α,ω -hidroxiéster resultante se puede ciclar para formar una lactona macrocíclica.
30 En el caso particular de los α,ω -hidroxiésteres representados en la forma protegida (IV) anterior, el compuesto de almizcle macrocíclico correspondiente es la lactona E/Z 9-ambretolida (estructura mostrada a continuación).

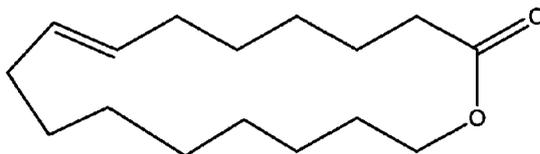
35 Cuando el grupo protector es un éster, el heterodímero formado por la reacción de metátesis puede someterse inmediatamente a la reacción de macrociclación sin escisión previa del grupo protector. No es necesario explicar aquí de forma exhaustiva los ejemplos de las etapas sintéticas, y se describen más específicamente en los ejemplos siguientes.



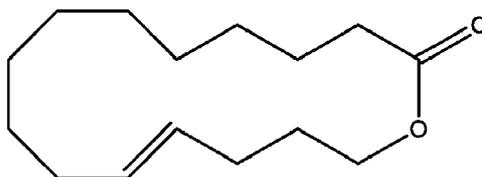
Posteriormente, la reacción de macrociclación se puede llevar a cabo según técnicas conocidas en la técnica. Un método particular para llevar a cabo la etapa de ciclación procede vía la formación de un poliéster a partir de un hidroxiéster, que es el heterodímero desprotegido de la reacción de metátesis, y la transesterificación continua del poliéster en lactonas volátiles y su retirada a temperatura más alta y presión reducida una vez que se forma la lactona
40

según la conocida química de Collaud descrita en la patente de EE. UU. 2234551, que se incorpora aquí como referencia. En los ejemplos siguientes se exponen más detalles sobre esta química.

- 5 Mientras que un intermedio heterodímero descrito anteriormente puede ciclarse para formar 9-ambretolida, la persona experta apreciará que con la selección apropiada de materiales de olefina de partida, en particular alcohol protegido insaturado y éster de ácido carboxílico insaturado, la reacción de metátesis cruzada formará heterodímeros que pueden transformarse subsecuentemente mediante macrociclación para formar otros compuestos de almizcle macrocíclico tales como 7-ambretolida

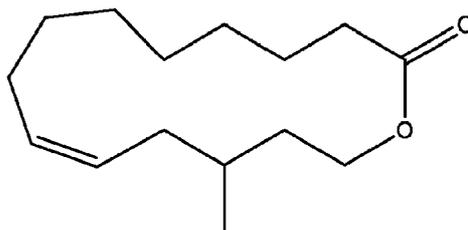


o habanolida



10

o nirvanolida



Por ejemplo, los compuestos de primera y segunda olefina que se pueden usar para formar 7-ambretolida se pueden seleccionar de 10-(terc-butoxi)dec-1-eno y oct-7-enoato de metilo o acetato de dec-9-en-1-ilo y oct-7-enoato de metilo.

- 15 El primer y segundo compuestos de olefina que se pueden usar para formar habanolida se pueden seleccionar de trimetil(pent-4-en-1-ilo)xilano y dodec-11-enoato de etilo.

El primer y segundo compuestos de olefina que se pueden usar para formar nirvanolida se pueden seleccionar de 4-metil-6-(terc-butoxi)hex-1-eno y 9-decenoato de metilo, o 4-metil-6-(terc-butoxi)hex-1-eno y 9-decenoato de etilo, o propionato de 3-metilhex-5-en-1-ilo y 9-decenoato de metilo.

- 20 Las condiciones de reacción de metátesis cruzada requeridas para unir las dos olefinas son generalmente bien conocidas en la técnica. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas o reducidas, por ejemplo entre 0 y 60 grados centígrados.

- 25 Mientras que en las reacciones de metátesis de cierre de anillo para formar macrociclos, es necesario llevar a cabo la reacción a diluciones muy altas (por ejemplo, de 10^{-2} a 10^{-4} M), por el contrario, el solicitante ha descubierto que en la presente invención la reacción de metátesis cruzada se producirá a altas concentraciones y, de hecho, la reacción puede incluso llevarse a cabo sin disolvente presente. Como tal, el método de la presente invención, mediante el cual primero se forma un heterodímero mediante metátesis y luego se cierra el anillo mediante una etapa de macrociclación, representa un procedimiento considerablemente más simple y económico que el RCM para formar compuestos de almizcle macrocíclico, que es industrialmente escalable de manera económica.

- 30 La eliminación de disolvente de una mezcla de reacción tiene ventajas económicas muy obvias para la industrialización de un procedimiento sintético. Una ventaja adicional relacionada con la reducción o evitación de un disolvente, particularmente en relación con el uso de catalizadores de metátesis que pueden ser sensibles al agua y al oxígeno, es que hay un reactivo menos que necesita ser acondicionado o purificado antes de su uso para eliminar trazas de contaminantes tales como humedad y oxígeno reactivo, tal como en forma de peróxidos.

- 35 En un aspecto particular de la presente invención, la materia prima que contiene un primer o segundo compuesto de olefina puede someterse a una etapa de purificación antes de su reacción mediante metátesis cruzada. La purificación implica la retirada de contaminantes de dichas materias primas que contienen los compuestos de olefina que de otro modo podrían afectar negativamente a la reactividad de los catalizadores de metátesis. Dichos contaminantes pueden

- 5 incluir agua, alcoholes, aldehídos, peróxidos, hidroperóxidos, materiales próticos, materiales polares, venenos para catalizadores de base de Lewis (básicos) y dos o más de los mismos. La purificación puede implicar una etapa de purificación física, por ejemplo, una etapa de destilación o una etapa mediante la cual los compuestos de olefina se separan de contaminantes no deseados mediante un procedimiento de absorción. Los medios de purificación física pueden incluir calor (tal como, en un procedimiento de destilación), o contacto de las materias primas con materiales absorbentes seleccionados de tamices moleculares, alúmina, gel de sílice, arcilla de montmorillonita, tierra de batán, arcilla blanqueadora, tierra de diatomeas, zeolitas, caolín, metales activados, sulfatos metálicos, haluros metálicos, silicatos metálicos, carbón activado y carbonato de sodio.
- 10 Adicional o alternativamente, la purificación puede implicar una etapa de purificación química, mediante la cual los contaminantes no deseados se separan de las materias primas sometiendo los contaminantes a una reacción química, mediante la cual se convierten en materiales que no reaccionan con un catalizador de metátesis. Los medios de purificación química incluyen el tratamiento de las materias primas con carbonatos metálicos e hidrogenocarbonatos metálicos, anhídridos de ácido, hidruros metálicos, pentóxido de fósforo, hidruros de aluminio metálico, hidruros de alquilaluminio, trialquilaluminios, borohidruros metálicos, reactivos organometálicos, amidas metálicas y combinaciones de los mismos. Los contaminantes pueden ser compuestos que contienen al menos un protón que puede reaccionar con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en carbonatos metálicos e hidrogenocarbonatos metálicos, anhídridos de ácido, hidruros metálicos, pentóxido de fósforo, hidruros de aluminio metálico, hidruros de alquilaluminio, trialquilaluminios, borohidruros metálicos, reactivos organometálicos, amidas metálicas y combinaciones de los mismos.
- 15 La purificación también se puede realizar poniendo en contacto la materia prima con materiales seleccionados del grupo que consiste en tamices moleculares, alúmina activada, alúmina ácida activada, alúmina neutra, cualquiera de los cuales puede ser tratado térmicamente opcionalmente; y alúmina básica activada, hidruros de metal alcalinotérreo, sulfatos de metal alcalinotérreo, sulfatos de metal alcalino, haluros de metal alcalinotérreo, hidruros de aluminio y de metal alcalino, borohidruros de metal alcalino, reactivos de Grignard; reactivos de organolitio, trialquilaluminios, bis(trimetilsilil)amidas metálicas y combinaciones de los mismos.
- 20 La purificación también se puede realizar poniendo en contacto la materia prima con CaH_2 , Cu activado, Mg activado, anhídrido acético, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, sulfato de potasio, sulfato de aluminio, sulfato de potasio y magnesio, sulfato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, silicato de magnesio, cloruro de potasio, LiAlH_4 , NaAlH_4 , $i\text{Bu}_2\text{AlH}$, n-butillitio, t-butillitio, sec-butillitio, trietilaluminio, tributilaluminio, triisopropilaluminio, trioctilaluminio, diisopropilamida de litio, KHMDS y combinaciones de los mismos.
- 25 La purificación también se puede realizar poniendo en contacto la materia prima con CaH_2 , Cu activado, Mg activado, anhídrido acético, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, sulfato de potasio, sulfato de aluminio, sulfato de potasio y magnesio, sulfato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, silicato de magnesio, cloruro de potasio, LiAlH_4 , NaAlH_4 , $i\text{Bu}_2\text{AlH}$, n-butillitio, t-butillitio, sec-butillitio, trietilaluminio, tributilaluminio, triisopropilaluminio, trioctilaluminio, diisopropilamida de litio, KHMDS y combinaciones de los mismos.
- 30 La purificación también se puede llevar a cabo sometiendo la materia prima a un anhídrido de un ácido orgánico. Los anhídridos adecuados son preferiblemente los anhídridos de ácidos orgánicos alifáticos, cíclicos, alicíclicos con 1 a 10 átomos de carbono o un ácido orgánico aromático con 6 a 10 átomos de carbono. Dichos compuestos son conocidos en la técnica o pueden producirse según métodos conocidos. Un anhídrido orgánico particularmente útil es el anhídrido acético.
- 35 La purificación también se puede llevar a cabo sometiendo la materia prima a un compuesto organometálico de aluminio. Dicho compuesto organometálico de aluminio puede ser un compuesto de aluminio trisustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de un residuo alifático, cíclico o alicíclico que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, o de residuos aromáticos que tienen de 6 a 10 átomos de carbono. Dichos compuestos son conocidos en la técnica o pueden producirse según métodos conocidos.
- 40 En una realización, el compuesto organometálico de aluminio es trietilaluminio, tributilaluminio, triisobutilaluminio, triisopropilaluminio o trioctilaluminio.
- 45 Se prefiere particularmente el trioctilaluminio ya que es estable en contacto con el aire, es decir, no es inflamable en contacto con el aire, que no es el caso del trietilaluminio. Esto lo hace particularmente adecuado para aplicaciones a escala industrial.
- 50 Para la realización práctica de una etapa de purificación química, la cantidad de contaminante puede determinarse mediante métodos conocidos, tales como métodos cromatográficos. A partir de entonces, la cantidad teórica de medios de purificación necesarios para reaccionar con el contaminante y volverlo inactivo frente a un catalizador se puede calcular fácilmente y se puede emplear en un ligero exceso molar para garantizar que todo contaminante potencialmente dañino reaccione para volverlo inactivo frente a un catalizador. Si se desea, después de la reacción con el contaminante, se puede retirar cualquier exceso de medio de purificación.
- Después de la purificación, la materia prima que contiene compuestos de primera y/o segunda olefina útiles en la presente invención puede tener un nivel de pureza que es al menos 99.9% en peso de la primera y/o segunda olefina, o al menos 99.99% en peso, o al menos 99.999% en peso.
- 55 Se pueden llevar a cabo varios medios diferentes y complementarios de purificación de una materia prima contaminada que comprende dicho primer y/o segundo compuesto de olefina antes de una reacción de metátesis según la invención. Se puede emplear útilmente la siguiente lista no exhaustiva y no limitante de metodologías de purificación representativas, por ejemplo, (a) tratamiento térmico, por ejemplo, calentar (y/o destilar) una materia prima a una

temperatura de entre alrededor de 100°C y alrededor de 250°C, dependiendo del punto de ebullición de una materia prima, opcionalmente con una purga de un gas inerte o al vacío, y/o el tratamiento con un material adsorbente mencionado anteriormente puede ser útil tanto para descomponer contaminantes de peróxido como productos de descomposición de los mismos o adsorber contaminantes; (b) el tratamiento con un anhídrido de ácido (por ejemplo, anhídrido acético, Ac_2O) puede ser útil para retirar humedad, materiales que contienen hidroxilo activo (por ejemplo, alcoholes) e hidroperóxidos (mediante acetilación); (c) tratamiento con un desecante (por ejemplo, gel de sílice, alúmina, tamices moleculares, sulfato de magnesio, sulfato de calcio y similares, y combinaciones de los mismos) y/o un reactivo organometálico (p. ej., t-butillitio, trietilaluminio, tributilaluminio, triisobutilaluminio, triisopropilaluminio, triocetilaluminio y similares, y combinaciones de los mismos) y/o hidruros metálicos (por ejemplo, CaH_2 y similares) y/o anhídridos de ácido (por ejemplo, anhídrido acético y similares) pueden ser útiles para retirar la humedad; (d) tratamiento con un adsorbente (por ejemplo, alúmina, gel de sílice y similares, y combinaciones de los mismos) y/o un reactivo organometálico (p. ej., t-butillitio, trietilaluminio, tributilaluminio, triisobutilaluminio, triisopropilaluminio, triocetilaluminio y similares, y combinaciones de los mismos) y/o una amida metálica (p. ej., LDA, KHMDA y similares) pueden ser útiles para retirar materiales próticos; (e) el tratamiento con un adsorbente (p. ej., alúmina, gel de sílice, carbón activado y similares, y combinaciones de los mismos) puede ser útil para retirar materiales polares; y (f) el tratamiento con un reactivo organometálico (p. ej., t-butillitio, trietilaluminio, tributilaluminio, triisobutilaluminio, triisopropilaluminio, triocetilaluminio y similares, y combinaciones de los mismos) puede ser útil para retirar los venenos del catalizador básico de Lewis o similares.

En algunas realizaciones, los medios usados para purificar dicha materia prima antes de una reacción de metátesis comprenden un adsorbente que puede seleccionarse del grupo que consiste en gel de sílice, alúmina, arcilla blanqueadora, carbón activado, tamices moleculares, zeolitas, tierra de Fuller, tierra de diatomeas, y similares, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el medio se selecciona del grupo que consiste en tamices moleculares opcionalmente tratados térmicamente, alúmina opcionalmente tratada térmicamente y una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el adsorbente comprende alúmina activada opcionalmente tratada térmicamente que, puede seleccionarse del grupo que consiste en alúmina ácida activada opcionalmente tratada térmicamente, alúmina neutra activada opcionalmente tratada térmicamente, alúmina básica activada opcionalmente tratada térmicamente y combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, el adsorbente comprende alúmina neutra activada tratada térmicamente opcionalmente, que puede ser útil para tratar sustratos (p. ej., olefinas) que son susceptibles a la isomerización y/o reordenamiento catalizados por ácido.

Para realizaciones en las que el medio de purificación comprende un adsorbente (p. ej., tamices moleculares, alúmina, etc.), actualmente se cree que el tratamiento de la materia prima con el adsorbente se realiza más efectivamente haciendo fluir la materia prima a través del medio de purificación usando un sistema de percolación o de flujo (p. ej., columna de cromatografía) en lugar de simplemente añadir el adsorbente al sustrato en un recipiente. En algunas realizaciones, se usa alrededor de 20% en peso de alúmina en una columna. En particular, puede ser particularmente ventajoso tratar una materia prima con alúmina en una relación de peso a peso de alrededor de 5 a 1. Sin embargo, debe entenderse que la cantidad de alúmina usada no está restringida y dependerá tanto de la materia prima como de las impurezas, además de verse afectada por la forma de la alúmina, su procedimiento de activación y el método de tratamiento preciso (p. ej., flujo a través de una columna versus adición directa al recipiente). En algunas realizaciones, el medio usado para purificar la materia prima antes de una reacción de metátesis comprende un trietilaluminio que, en algunas realizaciones, se selecciona del grupo que consiste en trietilaluminio, tributilaluminio, triisobutilaluminio, triisopropilaluminio, triocetilaluminio y similares, y combinaciones de los mismos.

Además, se ha descubierto inesperadamente que el período de purificación de la materia prima puede influir significativamente en la eficacia de la etapa de purificación química. Por consiguiente, períodos de purificación prolongados pueden mejorar la actividad catalítica de los compuestos usados como catalizadores en las reacciones de metátesis según la invención.

En una realización, preferiblemente cuando se usa un compuesto de trietilaluminio para la purificación, preferiblemente triocetilaluminio, la materia prima se somete a dicho compuesto durante un período de 2 a 100 h, preferiblemente de 5 a 90 h, más preferido de 10 a 80 h, y aún más preferido de 15 a 70 h.

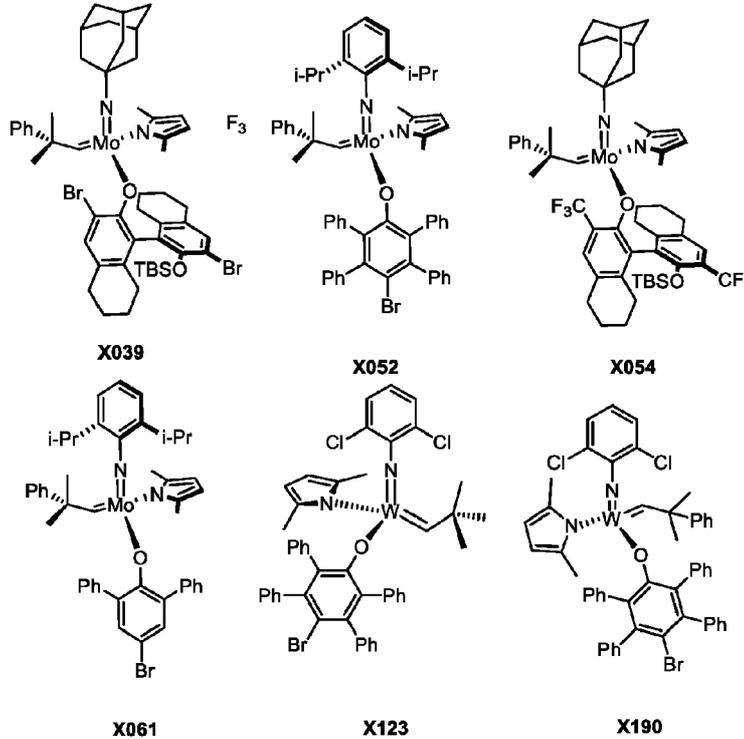
Los catalizadores para efectuar reacciones de metátesis son bien conocidos en la técnica. Generalmente, los catalizadores de metátesis de olefinas son catalizadores organometálicos que llevan un átomo de metal de transición, tal como titanio (Ti), tántalo (Ta), rutenio (Ru), molibdeno (Mo) o wolframio (W). Aunque varían considerablemente en términos de ligandos unidos al átomo metálico, todos los sistemas catalíticos efectivos comparten la estructura básica del ligando metálico de alquilideno o alquilidino. Las revisiones de catalizadores de metátesis útiles en la presente invención se describen en Michrowska et al., *Pure Appl. Chem.*, vol 80, No. 1, págs. 31-43 2008; Schrock et al., *Chem. Rev.* 2009, 109, 3211-3226; y Grubbs et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 7490-7496. Los catalizadores adecuados también se describen en la bibliografía de patentes, por ejemplo en los documentos US 2013/0281706 y US 6,306,988.

La variedad de sustituyentes o ligandos que se pueden emplear en los catalizadores significa que, hoy en día, existe una amplia variedad de catalizadores disponibles. Se pueden seleccionar ligandos o sustituyentes para afectar a la estabilidad o selectividad del catalizador (químico-, regio- y enantio-selectividad), así como el número de rotación (TON) y la frecuencia de rotación (TOF). Como es bien conocido en la técnica, el TON describe el grado de actividad de un catalizador, es decir, el número medio de moléculas de sustrato convertidas por molécula de catalizador, mientras que

TOF es una representación de la eficiencia del catalizador (en unidades h⁻¹).

Catalizadores particularmente útiles en la reacción de metátesis de la presente invención son aquellos catalizadores de alquilideno metálico en los que el átomo metálico es un átomo de molibdeno o wolframio.

Según la invención, el catalizador se selecciona del grupo que consiste en:



5

10

15

La selección del catalizador puede tener efectos significativos tanto en la eficiencia de la reacción de metátesis, caracterizada por la carga de catalizador en ppm, como en la diastereoselectividad, es decir, la relación E/Z del doble enlace en el anillo macrocíclico. Por ejemplo, los catalizadores X052, X061, X123 y X190 son catalizadores preferidos para la síntesis de E9-Ambretolida. Estos catalizadores generalmente generan altas selectividades E y altas conversiones. Los catalizadores X039 y X054, que se caracterizan por tener ligandos fenólicos especialmente grandes, son capaces de producir selectividades Z elevadas en la reacción de metátesis cruzada y son los catalizadores preferidos para la síntesis de nirvanolida. La selección de condiciones optimizadas de la reacción de metátesis cruzada depende de la naturaleza del sustrato individual, el catalizador y sus cargas, así como del grado de purificación de los sustratos y disolventes (si se usan), como se describe con más detalle a continuación.

Las olefinas usadas como sustratos en la reacción de metátesis de la presente invención se pueden emplear en una relación molar de 1:X, en la que X es 1 o mayor, y puede ser un número entero o un número que tiene una parte fraccionaria. Más particularmente, X es un número entero o un número que tiene una parte fraccionaria, entre 1 y 10.

20

Suponiendo una conversión completa, estadísticamente, una mezcla 1:1 de sustratos de olefina dará como resultado un rendimiento máximo del 50% del producto heterodímero deseado y del 25% de cada uno de dos productos homodímeros. Mientras que, a primera vista, esto parece representar sólo un rendimiento moderado del producto heterodímero deseado, representa una mezcla termodinámica y es el mayor rendimiento de heterodímero que se puede lograr. Si X es un número entero o un número que tiene una parte fraccionaria, que es mayor que 1, entonces se obtendrá una mezcla de heterodímero con primer y segundo homodímero en una relación molar de 2X: 1: X².

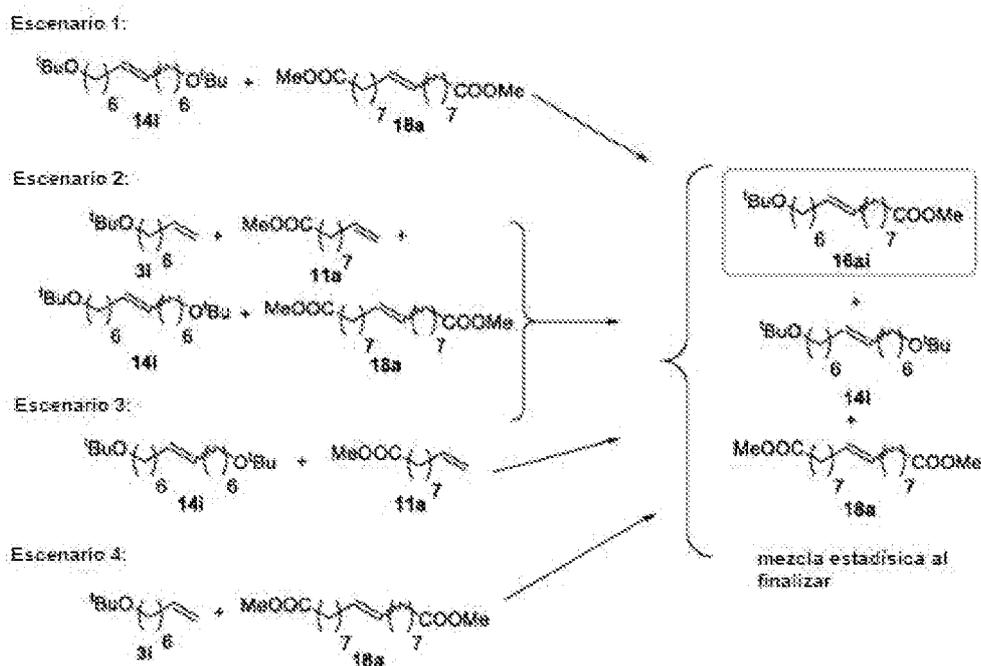
25

Emplear una relación de 1:X, en la que X es un número relativamente grande, tendría sentido económico si el primer homodímero (el menor producto de reacción en la mezcla) fuera un dímero de un material de partida de olefina relativamente caro, y el segundo homodímero (el producto abrumadoramente principal en la mezcla de reacción) fuera el homodímero de un material de partida de olefina relativamente económico, o fuera de otro modo un subproducto industrialmente útil por derecho propio, o fuera fácil y económico de separar de los otros ingredientes de la mezcla, por ejemplo, mediante recristalización.

30

Independientemente de la relación molar de materiales de partida de olefina que se emplea en la presente invención, el resultado de la reacción de metátesis es una mezcla compleja. Para que dicha reacción sea industrialmente escalable, debería ser posible separar el heterodímero deseado de los homodímeros de una manera económica y eficiente. El solicitante ha descubierto sorprendentemente que la selección juiciosa del grupo protector para el grupo

- 5 hidroxilo en el material de partida de olefina de fórmula (I) anterior puede influir en la purificación aguas abajo del heterodímero. Más particularmente, cuando el grupo protector es un éter alquílico, y más particularmente el éter isopropílico o t-butílico, no sólo hay una separación clara de los puntos de ebullición del heterodímero y los homodímeros, sino que todos los dímeros en la mezcla de reacción hierven a temperaturas relativamente bajas, de modo que se puede emplear la destilación a temperaturas relativamente bajas, p. ej., de alrededor de 100 a 220 grados centígrados, a una presión reducida fácilmente alcanzable de alrededor de 1 a 10 mbar. Además, el grupo protector t-butilo es fácilmente escindible, lo que permite que la siguiente etapa de macrociclación para formar el almizcle macrocíclico pueda llevarse a cabo en condiciones de reacción relativamente suaves.
- 10 Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, la mezcla de heterodímeros y homodímeros formada mediante la reacción de metátesis cruzada se puede separar mediante destilación, en la que la temperatura de destilación está entre 100 y 220 grados centígrados a una presión de entre 1 a 10 mbar.
- En una realización particular de la presente invención, en el método de separar en la mezcla el heterodímero de los homodímeros, la mezcla se forma a partir de una primera y una segunda olefina empleadas en una relación molar de 1:1.
- 15 En una realización particular de la presente invención, en un método para separar la mezcla de heterodímero de los homodímeros, el grupo protector en el heterodímero es un éter alquílico, y más particularmente un éter t-butílico.
- Para que un procedimiento sea industrialmente escalable, no sólo debe ser posible separar de forma fácil y económica el heterodímero de los homodímeros, sino que también debe ser posible reciclar los subproductos homodímero. Los subproductos homodímero se pueden tratar con etileno y un catalizador de metátesis para regenerar los materiales de partida de primera y segunda olefina de una manera sencilla y convencional.
- 20 Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, los homodímeros formados en una reacción de metátesis cruzada descrita aquí se separan del heterodímero y se tratan con etileno para regenerar la primera y la segunda olefina.
- El tratamiento de etilenólisis de los homodímeros se puede llevar a cabo bajo una presión apropiada de etileno gaseoso. Una presión apropiada de etileno estaría entre 1 bar y 20 bar. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de entre 10°C y 50°C.
- 25 Aunque la etilenólisis es una forma eficiente de reciclar los homodímeros, sin embargo, hay que trabajar bajo una alta presión de etileno, lo que añade complejidad y coste al procedimiento.
- Sorprendentemente, el solicitante ha descubierto que en lugar de someter los homodímeros a etilenólisis para regenerar la primera y segunda olefinas, los homodímeros pueden reciclarse directamente añadiéndoles una cantidad de catalizador de metátesis y sometiendo a una reacción de metátesis.
- 30 En esta etapa de reciclaje, los homodímeros se pueden mezclar juntos como únicos reactantes en una reacción de metátesis cruzada; o pueden mezclarse individualmente, o en combinación, con una o ambas de la primera y segunda olefinas, antes de someter esta mezcla a una reacción de metátesis cruzada. A continuación, se presentan esquemáticamente diferentes escenarios de reciclaje. Por ejemplo, los homodímeros pueden reciclarse solos, como se establece en el Escenario 1 a continuación, o pueden reciclarse en mezcla con la primera y segunda olefinas (Escenario 2); o se puede hacer reaccionar un homodímero con la olefina complementaria (Escenario 3 o 4).
- 35 La persona experta apreciará que los homodímeros se pueden mezclar, opcionalmente con la primera y segunda olefinas, para formar una mezcla estadística en la que se forma nuevamente el heterodímero 16a deseado con un rendimiento del 50%. De esta manera, después de una segunda etapa de metátesis, el heterodímero se puede convertir con un rendimiento del 75%.
- 40 Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, la reacción de metátesis cruzada comprende una etapa de metátesis cruzada de la primera y segunda olefinas definida anteriormente, y una etapa de metátesis cruzada posterior de homodímeros formados a partir de la etapa de metátesis cruzada anterior.
- La persona experta apreciará que el reciclaje de homodímeros no se limita a una única etapa de reciclaje. Se pueden llevar a cabo etapas de reciclaje subsecuentes, todas las cuales pueden lograr una mezcla estadística que contiene el heterodímero deseado con un rendimiento del 50%. Por supuesto, la cantidad absoluta de heterodímero recuperado después de cada etapa de reciclaje disminuye y de este modo el número de etapas de reciclaje que uno realiza está determinado por los beneficios económicos decrecientes.
- 45



El hecho de que los homodímeros pudieran reciclarse de esta manera fue sorprendente. Los homodímeros contienen dobles enlaces internos y, como tales, se esperaría que reaccionaran muy lentamente, si acaso, y no era predecible que se formaría una mezcla estadística que contuviera el heterodímero deseado, al menos en un tiempo razonable que tendría sentido en el contexto de un procedimiento industrial. Sin embargo, el solicitante encontró que los homodímeros mostraban una cinética de reacción sustancialmente similar a la de la primera y segunda olefinas, incluso cuando la primera y segunda olefinas contenían dobles enlaces terminales.

Los métodos sintéticos descritos aquí son particularmente eficientes desde el punto de vista atómico y, como tales, representan un medio muy eficiente para producir compuestos de almizcle macrocíclico a escala industrial.

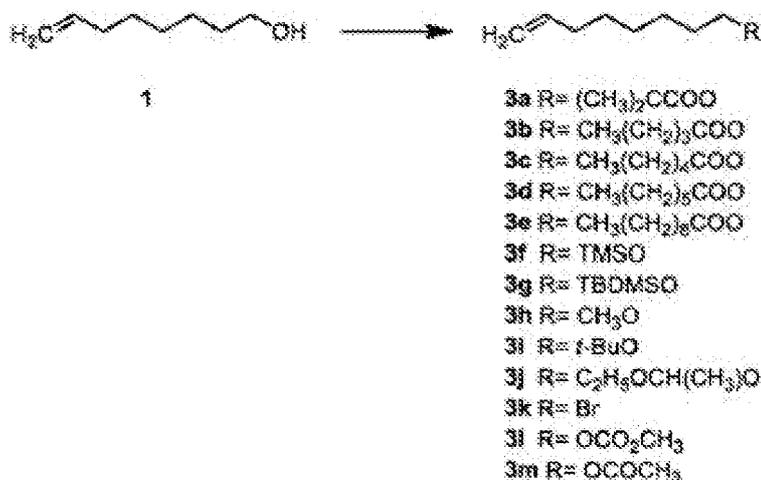
En particular, el uso de olefinas terminales como materiales de partida significa que el etileno se elimina como subproducto de la reacción de metátesis. En este caso sólo se pierden dos átomos de carbono y, si se desea, el etileno generado se puede recuperar y usar en cualquier reacción de etilenólisis subsecuente que se lleve a cabo en los homodímeros.

Sin embargo, a pesar de las ventajas que conlleva el uso de olefinas terminales, el solicitante encontró que existen inconvenientes asociados con su uso. En particular, la eliminación del etileno como subproducto puede reducir la eficiencia de los catalizadores de metátesis. Sin desear estar vinculados a ninguna teoría particular, es posible que el etileno pueda desactivar los catalizadores hasta cierto punto. Aún más, ciertos catalizadores de metátesis, y en particular los catalizadores a base de rutenio, pueden provocar que el doble enlace terminal de cada uno de los materiales de partida migre y también provocar la isomerización del doble enlace en el heterodímero.

Sorprendentemente, sin embargo, el solicitante encontró que cuando se usaban catalizadores de metátesis de molibdeno y wolframio, y particularmente aquellos catalizadores de molibdeno y wolframio preferidos a los que se hace referencia específicamente anteriormente, no había sustancialmente ninguna migración de dobles enlaces. Además, hubo relativamente poca isomerización sobre el doble enlace del heterodímero. Por ejemplo, con respecto a la molécula 9-Ambretolida, fue posible obtener la molécula con alta especificidad E. Más particularmente, fue posible obtener E/Z 9-Ambretolida en una relación de alrededor de 80:20 a 90:10, más particularmente alrededor de 85:15.

A continuación sigue una serie de ejemplos que sirven para ilustrar la invención.

Síntesis de sustratos de olefina:



Esquema 1. Síntesis de derivados de oct-7-enol

5 **2,2-Dimetilpropanoato de oct-7-en-1-ilo (3a):** oct-7-en-1-ol (**1**) (50.00 g, 390 mmol) y trietilamina (43.4 g, 429 mmol, 59.8 ml, 1.1 eq) se disolvieron en diclorometano seco (500 ml) y 1.1 equivalentes de cloruro de pivaloilo (**2**) (51.7 g, 429 mmol, 52.80 ml) se añadieron gota a gota a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por destilación (80-82°C/5 mm de Hg) para producir 24.26 g (29.30%) de éster (**3a**) en forma de un líquido incoloro. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (s, 9H), 1.28-1.42 (m, 6H), 1.54-1.68 (m, 2H), 2.04 (q, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.04 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.90-5.06 (m, 2H), 5.68-5.90 (m, 1H). GC-MS: 96.2% MS (EI): 212.

15 **Pentanoato de oct-7-en-1-ilo (3b):** se añadieron 2.0 equivalentes de cloruro de tionilo (23.29 g, 195.8 mmol, 14.22 ml) a una disolución de ácido valérico (**4**) (10.00 g, 97.9 mmol) en diclorometano seco (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de finalizar la reacción, se concentró, luego el residuo se disolvió en diclorometano seco (100 ml), se enfrió a 5-10°C y se añadieron 1.3 equivalentes de oct-7-en-1-ol (**1**) (16.32 g, 127 mmol) a la mezcla de reacción en una porción seguido de la adición gota a gota de trietilamina (12.88 g, 127 mmol, 17.74 ml, 1.3 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción, se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por destilación (94-97°C/7 mm de Hg) para producir 13.20 g (63.50%) de éster (**3b**) en forma de un líquido incoloro. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (t, *j*=7.0 Hz, 3H), 1.24-1.46 (m, 8H), 1.54-1.70 (m, 4H), 2.04 (q, *j*=7.0 Hz, 2H), 2.29 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.05 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.88-5.06 (m, 2H), 5.69-5.91 (m, 1H). GC-MS: 96.4% MS (EI): 212.

25 **Hexanoato de oct-7-en-1-ilo (3c):** se añadieron 2.0 equivalentes de cloruro de tionilo (20.49 g, 172.2 mmol, 12.51 ml) a una disolución de ácido hexanoico (**5**) (10.00 g, 86.1 mmol) en diclorometano seco (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de completarse la reacción, se concentró y luego el residuo se disolvió en diclorometano seco (100 ml), se enfrió a 5-10°C y se añadieron 1.3 equivalentes de oct-7-en-1-ol (**1**) (14.35 g, 112 mmol) a la mezcla de reacción en una porción seguido de la adición gota a gota de trietilamina (11.33 g, 112 mmol, 15.60 ml, 1.3 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción, se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por destilación (96-98°C/7 mm de Hg) para producir 14.15 g (72.6%) de éster (**3c**) en forma de un líquido incoloro. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, *j*=7.0 Hz, 3H), 1.21-1.45 (m, 10H), 1.54-1.70 (m, 4H), 2.04 (q, *j*=7.0 Hz, 2H), 2.28 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.05 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.88-5.04 (m, 2H), 5.68-5.90 (m, 1H). GC-MS: 95.8% MS (EI): 226.

35 **Heptanoato de oct-7-en-1-ilo (3d):** se añadieron 2.0 equivalentes de cloruro de tionilo (18.27 g, 153.6 mmol, 11.12 ml) a una disolución de ácido heptanoico (**6**) (10.00 g, 76.8 mmol) en diclorometano seco (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de completarse la reacción, se concentró y luego el residuo se disolvió en diclorometano seco (100 ml), se enfrió a 5-10°C y se añadieron 1.3 equivalentes de oct-7-en-1-ol (**1**) (12.80 g, 99.8 mmol) a la mezcla de reacción en una porción, seguido de la adición gota a gota de trietilamina (10.10 g, 99.8 mmol, 13.92 ml, 1.3 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción, se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por destilación (97-99°C/7 mm de Hg) para producir 13.56 g (73.40%) de éster (**3d**) en forma de un líquido incoloro. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, *j*=7.0 Hz, 3H), 1.20-1.41 (m, 12H), 1.54-1.70 (m, 4H), 2.04 (q, *j*=7.0 Hz, 2H), 2.28 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.05 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.88-5.06 (m, 2H), 5.68-5.90 (m, 1H). GC-MS: 95.2% MS (EI): 240.

Decanoato de oct-7-en-1-ilo (3e): se añadieron 2.0 equivalentes de cloruro de tionilo (20.73 g, 174.2 mmol, 12.65 ml) a una disolución de ácido decanoico (**7**) (15.00 g, 87.1 mmol) en diclorometano seco (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de completarse la reacción, se concentró y luego el residuo se disolvió en diclorometano seco (150 ml), se enfrió a 5-10°C y se añadieron 1.3 equivalentes de oct-7-en-1-ol (**1**) (14.52 g, 113 mmol) a la mezcla de reacción en una porción seguido de la adición gota a gota de trietilamina (11.46 g, 113 mmol, 15.78 ml, 1.3 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción, se lavó con agua (3 x 70 ml) y salmuera (2 x 70 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por destilación (146-148°C/5 mm de Hg) para producir 16.85 g (68.50%) de éster (**3e**) en forma de un líquido incoloro. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (t, *j*=7.0 Hz, 3H), 1.16-1.46 (m, 18H), 1.52-1.72 (m, 4H), 1.92-2.10 (m, 2H), 2.28 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.05 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.88-5.08 (m, 2H), 5.68-5.90 (m, 1H). GC-MS: 95.6% MS (EI): 282.

Trimetil(oct-7-en-1-ilo)xilano (3f): se añadió una disolución de clorotrimetilsilano (**8**) (50.84 g, 468 mmol, 1.2 eq) en diclorometano seco (150 ml) a una disolución de oct-7-en-1-ol (**1**) (50.00 g, 390 mmol) e imidazol (31.86 g, 468 mmol) en diclorometano seco (350 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante la noche. Una vez completada la reacción, se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por destilación (76-80°C/5 mm de Hg) para producir 64.22 g (82.20%) de éter silílico (**3f**) en forma de un líquido incoloro. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0.10 (s, 9H), 1.24-1.60 (m, 8H), 2.04 (q, *j*=7.0 Hz, 2H), 3.56 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.88-5.06 (m, 2H), 5.70-5.92 (m, 1H). GC-MS: >99.0% MS (EI): 200.

terc-Butildimetil(oct-7-en-1-ilo)xilano (3g): se añadió una disolución de terc-butilclorodimetilsilano (**9**) (64.70 g, 429 mmol, 1.1 eq) en diclorometano seco (150 ml) a una disolución de oct-7-en-1-ol (**1**) (50.00 g, 390 mmol) e imidazol (31.90 g, 468 mmol, 1.2 eq) en diclorometano seco (350 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por destilación (85-90°C/5 mm de Hg) para producir 52.20 g (55.20%) éter silílico (**3g**) en forma de un líquido incoloro. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 0.05 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.28-1.42 (m, 6H), 1.42-1.58 (m, 2H), 2.04 (q, *j*=7.0 Hz, 2H), 3.60 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.90-5.06 (m, 2H), 5.70-5.90 (m, 1H). GC-MS: 98.1% MS (EI): 242.

8-metoxioct-1-eno (3h): en atmósfera inerte, se suspendió hidruro de sodio (20.60 g, 858 mmol, 2.2 eq) en THF seco (300 ml) y se añadió una disolución de oct-7-en-1-ol (**1**) (50.00 g, 390 mmol) gota a gota a la suspensión durante un período de 20 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de completarse la formación de la sal, se añadió yodometano (66.4 g, 468 mmol, 1.2 equivalentes) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró a 1/3 y el residuo se disolvió en cloroformo (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por destilación (65-70°C/25 mm de Hg) para producir 26.50 g (47.80%) éter metílico (**3h**) en forma de un líquido incoloro. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.24-1.44 (m, 6H), 1.46-1.60 (m, 2H), 2.04 (q, *j*=7.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.45 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.90-5.08 (m, 2H), 5.70-5.90 (m, 1H). GC-MS: 96.3% MS (EI): 142.

8-(terc-Butoxi)oct-1-eno (3i): se burbujeó ca. 3.0 eq de isobutileno en la disolución de oct-7-en-1-ol (**1**) (150.0 g, 176.0 ml, 1170 mmol) y 0.2 eq de ácido sulfúrico (23.90 g, 13.0 ml) en (terc-butil)-metil-éter (400 ml) a de -20 a -10°C (ca. 25-35 min), luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Después de completarse la reacción (TLC: Hep:EtOAc = 7:3), el exceso de isobutileno se retiró al vacío (500 mm de Hg), luego la mezcla de reacción se diluyó con disolución sat. de Na₂CO₃ (el pH se ajustó a 7.5-8.5), se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con (terc-butil)-metil-éter (2 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 150 ml), salmuera (3 x 150 ml), se secaron sobre CaCl₂ (mín. 8-12 h) y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante destilación al vacío (69-74°C/8 mm de Hg) para producir 153.00 g (71.10%) de **3i** en forma de un líquido incoloro. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.18 (s, 9H), 1.26-1.42 (m, 6H), 1.44-1.58 (m, 2H), 2.03 (q, *j*=7.0 Hz, 2H), 3.32 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.87-5.06 (m, 2H), 5.70-5.92 (m, 1H). GC-MS: 98.0% MS (EI): 184.

1-Etoxi-1-(oct-7-en-1-ilo)etano (3j): se añadió una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético (0.178 g, 1.56 mmol, 0.005 equivalentes) a la disolución de oct-7-en-1-ol (**1**) (40.00 g, 312 mmol) y etil-vinil-éter (**10**) (67.50 g, 936 mmol, 3.0 equivalentes) a 0-5°C, después se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de completarse la reacción, se diluyó con éter (500 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 100 ml), agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por destilación (82-84°C/6 mm de Hg) para producir 36.54 g (58.50%) de **3j** en forma de un líquido incoloro. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.21-1.65 (m, 14H), 2.03 (q, *j*=7.0 Hz, 2H), 3.35 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 3.61 (q, *j*=7.0 Hz, 3H), 4.71 (q, *j*=7.0 Hz, 1H), 4.92-5.10 (m, 2H), 5.68-5.91 (m, 1H). GC-MS: 96.9% MS (EI): 200.

8-Bromo-oct-1-eno (3k): se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (27.21 g, 97.5 mmol, 0.5 eq) a una disolución de oct-7-en-1-ol (**1**) (25.00 g, 195 mmol) en diclorometano seco (200 ml) a 0°C. Después de completar la adición, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, luego la mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ para ajustar el pH a 7.0. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 75 ml), salmuera (3 x 75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante destilación al vacío (59-61°C/7 mm de Hg) para producir 6.20 g (16.60%) de **3k** en forma de un líquido incoloro. ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 1.20-1.50 (m, 6H), 1.76-1.92 (m, 2H), 1.96-2.14 (m, 2H), 3.14 (t, *j*=7.0 Hz, 2H), 4.90-5.08 (m, 2H), 5.70-5.92 (m, 1H). GC-MS: 96.8% MS (EI): 190, 192.

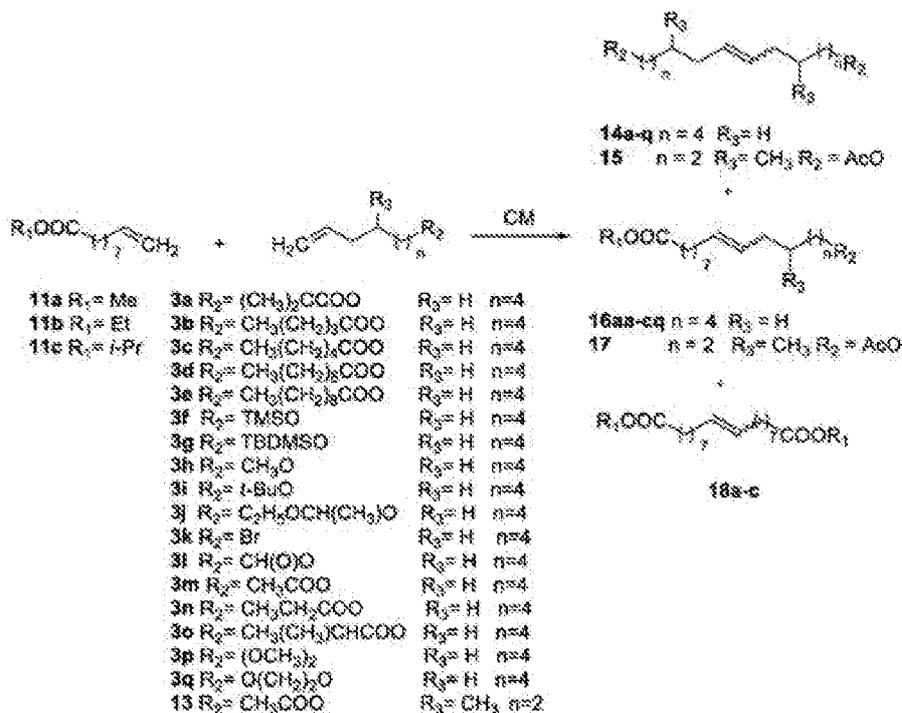
Carbonato de oct-7-enilo de metilo (3l): en atmósfera inerte, se añadió gota a gota una disolución 2.5 M de butililitio (93.6 mmol, 25.95 g, 37.4 ml) a una disolución de oct-7-en-1-ol (**1**) (10.00 g, 78 mmol) en THF seco (100 ml) a 0°C y después se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Después de completarse la formación de la sal, se añadió cloroformiato de metilo (8.85 g, 93.6 mmol, 7.23 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfrió con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por destilación (105-107°C/20 mm de Hg) para producir 7.72 g (53.10%) de carbonato (**3l**) en forma de un líquido incoloro. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.21-1.48 (m, 6H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.90-5.06 (m, 2H), 5.70-5.90 (m, 1H). GC-MS: 97.2% MS (EI): 187.

Dec-9-enoato de metilo (11a): se disolvió ácido decenoico (**12**) (32.60 g, 192 mmol) en metanol seco (300 ml) y se añadió a la mezcla de reacción 0.1 eq de ácido sulfúrico (1.96 g, 1.07 ml, 19.2 mmol) y se mantuvo a reflujo durante 20 h. Una vez completada la reacción, se enfrió con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se evaporó. El residuo se disolvió en cloroformo (300 ml) y se lavó con agua (3 x 75 ml) y salmuera (2 x 75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna (*n*-heptano-acetato de etilo; 20:1) dando 25.50 g (72.30%) del compuesto del título (**11a**) en forma de un líquido incoloro. GC-MS: >98.1% MS (EI): 184.

Dec-9-enoato de etilo (11b): se disolvió ácido decenoico (**12**) (30.60 g, 180 mmol) en metanol seco (300 ml) y se añadió 0.1 equivalentes de ácido sulfúrico (1.84 g, 0.99 ml, 18 mmol) a la mezcla de reacción y se mantuvo a reflujo durante 20 h. Después de completarse la reacción, se enfrió con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se evaporó. El residuo se disolvió en cloroformo (300 ml) y se lavó con agua (3 x 75 ml) y salmuera (2 x 75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en columna (*n*-heptano-acetato de etilo; 20:1) para producir 23.50 g (65.90%) del compuesto del título (**11b**) en forma de un líquido incoloro. GC-MS: >98.5% MS (EI): 198.

Dec-9-enoato de propan-2-ilo (11c): se disolvió ácido decenoico (**12**) (15.00 g, 88.1 mmol) en 2-propanol seco (200 ml) y se añadió 0.1 eq de ácido sulfúrico (0.9 g, 0.49 ml, 8.81 mmol) y se mantuvo a reflujo durante 20 h. Después de completarse la reacción, se enfrió con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y se evaporó. El residuo se disolvió en cloroformo (300 ml) y se lavó con agua (3 x 75 ml) y salmuera (2 x 75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por destilación (98-104°C/8 mm de Hg) para producir 14.56 g (77.80%) del compuesto del título (**11c**) en forma de un líquido incoloro. GC-MS: >99.0% MS (EI): 212.

Metátesis cruzada de derivados de oct-7-enol y 3-metilhex-5-enol:



Esquema 2. Metátesis cruzada de ésteres de ácido decenoico (**11a-c**) con oct-7-enol y 3-metilhex-5-enol (**3a-q** y **13**).

Todas las reacciones de metátesis se llevaron a cabo en una caja de guantes llena de nitrógeno en material de vidrio secado al horno.

Procedimiento general de reacciones de metátesis cruzada sin trioctilaluminio (Procedimiento A):

5 En un vial con tapa de rosca abierto se añadió la disolución 0.1 M de catalizador de metátesis (en benceno seco) (25-1000 ppm) a la mezcla de decenoato (**11a-c**) (10.9 mmol) y derivado de octenol (**3a-q** y **13**) (10.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4-20 h, luego se enfrió con 0.2 ml de éter dietílico (Análisis: ca. 100 µl de la mezcla de reacción se filtraron a través de una almohadilla de sílice (ca. 4-5 ml). La almohadilla se lavó con una mezcla de *n*-heptano y EtOAc (7:3, 15 ml) y el filtrado se analizó mediante GC-MS).

Procedimiento general de reacciones de metátesis cruzada en presencia de trioctilaluminio (Procedimiento B):

10 En un vial con tapa de rosca abierto se añadió 0.5% molar de trioctilaluminio a la mezcla de decenoato (**11a-c**) (10.9 mmol) y derivado de octenol (**3a-q** y **13**) (10.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego también se añadió a la mezcla de reacción la disolución 0.1 M de catalizador de metátesis (en benceno seco) (25-1000 ppm) y se continuó la agitación durante 4-20 h, luego se enfrió con 0.2 ml de éter dietílico (Análisis: se filtraron ca. 100 µl de la mezcla de reacción a través de una almohadilla de sílice (ca. 4-5 ml), la almohadilla se lavó con la mezcla de *n*-heptano y EtOAc (7:3, 15 ml) y el filtrado se analizó mediante GC-MS).

Ejemplo 1:

20 En un vial con tapa de rosca abierto se añadió disolución 0.1 M de **X052** en benceno seco (10.9 µl, 50 ppm) a la mezcla de decenoato de metilo purificado (**11a**) (2.00 g, 10.9 mmol, 2.28 ml) y éter terc-butílico purificado (**3i**) (2.00 g, 10.9 mmol, 2.52 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se enfrió con 0.2 ml de éter dietílico (Análisis: ca. 100 µl de la mezcla de reacción se filtraron a través de una almohadilla de sílice (ca. 4-5 ml) y se lavó con la mezcla de *n*-heptano y EtOAc (7:3, 15 ml) y el filtrado se analizó por GC-MS). La reacción de CM de **11a** con **3i** proporcionó una mezcla estadística de **14i**, **16ai** y **18a** (1:2:1) con una conversión del 95% para ambas olefinas de partida y se encontró que las relaciones E/Z eran 85/15 para los tres compuestos.

Ejemplo 2:

25 En un vial con tapa de rosca abierto, se añadió 0.5% en moles de trioctilaluminio (25% en peso en hexano) (80 mg, $5.45 \cdot 10^{-2}$ mmol, 114 µl) a la mezcla de decenoato de metilo (**11a**) (2.00 g, 10.9 mmol, 2.28 ml) y éter terc-butílico (**3i**) (2.00 g, 10.9 mmol, 2.52 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió también la disolución 0.1 M de **X190** en benceno seco (5.45 µl, 25 ppm) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 20 h, luego se inactivó con 0.2 ml de éter dietílico (Análisis: ca. 100 µl de la mezcla de reacción se filtraron a través de almohadilla de sílice (ca. 4-5 ml) y se lavó con la mezcla de *n*-heptano y EtOAc (7:3, 15 ml) y el filtrado se analizó por GC-MS). La reacción CM de **11a** con **3i** proporcionó una mezcla estadística de **14i**, **16ai** y **18a** (1:2:1) con una conversión del 95% para ambas olefinas de partida y se encontró que las relaciones E/Z eran 84/16 para los tres compuestos.

Ejemplo 3:

35 Decenoato de metilo (**11a**) (51.2 g, 278 mmol, 58.0 ml) y (terc-butil)-octenil-éter (**3i**) (50.4 g, 273 mmol, 63.0 ml) se cargaron en un matraz de fondo redondo de 500 ml y la mezcla se agitó durante diez minutos, luego se añadió una disolución 0.1 M de **X039** en benceno seco (560 µl, 100 ppm) en una porción. El recipiente de reacción se conectó a una bomba de vacío y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un vacío dinámico de 50 mbar durante 4 horas. El análisis GC-MS del producto en bruto encontró una conversión del 90% para ambas olefinas de partida. Se añadió acetato de etilo no anhidro (10 ml) a la mezcla de reacción para enfriar la reacción de metátesis. La mezcla enfriada se pasó a través de un lecho de sílice (ca. 20 ml) usando 500 ml de acetato de etilo como eluyente. Los volátiles se eliminaron al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite prácticamente incoloro (92.4 g). Los productos de metátesis **14i**, **16ai** y **18a** se formaron en la relación estadística (1:2:1) y se encontró que las relaciones E/Z eran 9/91 para los tres compuestos.

45 **Ejemplo 4:**

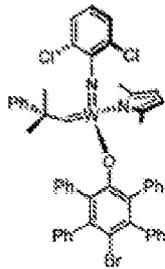
Decenoato de metilo (**11a**) (0.675 g, 3.66 mmol, 765 µL) y acetato de octenilo (**3m**) (0.623 g, 3.66 mmol, 700 µl) se cargaron en un vial de vidrio de 30 ml y la mezcla se homogeneizó, luego se añadió una disolución 0.1 M de **X054** en benceno seco (74 µl, 1000 ppm) en una porción. El vial se conectó a una bomba de vacío y la mezcla de reacción se agitó a un vacío dinámico de 50 mbar a temperatura ambiente durante 6 horas (90% de conversión para ambas olefinas de partida según GC-MS). Se le añadió éter dietílico no anhidro (10 ml) para enfriar la reacción de metátesis. La mezcla se pasó a través de una almohadilla de sílice (10 ml) usando *n*-Heptano-acetato de etilo; mezcla de disolventes 1:1 como eluyente. Se recogieron aproximadamente 75 ml de filtrado. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar la mezcla de productos de metátesis en forma de un aceite ligeramente pardusco (1.18 g). Los productos de metátesis **14m**, **16am** y **18a** se formaron en la relación estadística (1:2:1) y se encontró que las relaciones E/Z eran 11/89 para los tres compuestos.

Ejemplo 5 (no forma parte de la invención reivindicada):

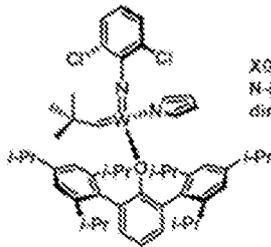
Decenoato de metilo (**11a**) (21.4 mg, 0.116 mmol, 24.2 μ l) y acetato de octenilo (**3m**) (19.6 mg, 0.115 mmol, 22.0 μ l) se cargaron en un vial de vidrio de 4 ml y la mezcla se homogeneizó, luego se añadió una disolución 0.1 M de **X038** en benceno seco (11.5 μ l, 5000 ppm) en una porción. El vial se cerró con una tapa perforada y la mezcla de reacción se agitó a presión atmosférica a temperatura ambiente. (Análisis: se mezclaron 20 μ l de la mezcla de reacción con 200 μ l de éter dietílico no anhidro dentro de la caja de guantes para enfriar la reacción de metátesis, luego la muestra enfriada se pasó a través de un tapón de sílice (capa de ca. 2 cm de grosor en una pipeta Pasteur) usando 4 ml de *n*-heptano-acetato de etilo; mezcla disolvente 1:1 como eluyente y el filtrado se analizó mediante GC-MS. La muestra tomada después de 2 horas mostró una conversión del 57% para ambas olefinas iniciales (**11a**, **3m**) y se formaron los productos de metátesis cruzada **14m**, **16am** y **18a** en la relación estadística (1:2:1). Se encontró que las relaciones E/Z eran iguales a 3/97 para los tres productos de metátesis cruzada. Se tomó una muestra después de 2.5 días para encontrar solo una conversión del 68% de ambas olefinas iniciales y relaciones E/Z = 4/96 para los tres productos de metátesis.



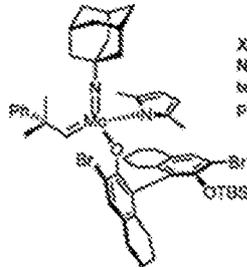
X032
N-(4-bromo-2,3,5,6-tetrafenilfenoxi){2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ilo}{2-metil-2-fenilpropilideno}molibdenilideno} 2,6-bis{propan-2-ilo}aniilina



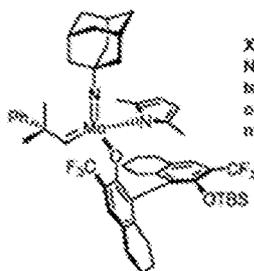
X190
N-(4-bromo-2,3,5,6-tetrafenilfenoxi){2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ilo}{2-metil-2-fenilpropilideno}wolframilideno} 2,6-dicloroaniilina



X038
N-(2,6-bis{2,4,6-tris{propan-2-ilo}fenil}fenoxi){2,2-dimetilpropilideno}-1H-pirrol-1-ilo}wolframilideno} 2,6-dicloroaniilina



X029
N-(((3-bromo-1-(3-bromo-2-((tert-butildimetilsilil)oxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ilo)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxy){2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ilo}{2-metil-2-fenilpropilideno}molibdenilideno}adamantan-1-amina



X054
 N-((1-((tert-butildimetilsililo)oxi)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)-2,6-dimetil-1H-pirrol-1-il)-2-metil-2-fenilpropilideno)malibdenilideno)adamantan-1-amina

Ejemplo 6:

En un vial abierto con tapa de rosca, se añadió la disolución 0.1 M de **X190** en benceno seco (26.2 µl, 400 ppm) a la mezcla de decenoato de metilo purificado (**11a**) (600 mg, 3.27 mmol, 683 µl) y carbonato purificado (**3I**) (609 mg, 3.27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se enfrió con 0.2 ml de éter dietílico (Análisis: ca. 100 µl de la mezcla de reacción se disolvieron en metanol (1 ml) y se añadió a la disolución una pequeña cantidad de metóxido de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de eso, se diluyó con agua (0.5 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. La muestra se analizó por GC-MS. La reacción de CM de **11a** con **3I** proporcionó una mezcla estadística de **14I**, **16aI** y **18a** (1:2:1) con 95% de conversión.

Ejemplo 7:

En un vial con tapa de rosca abierto, se añadió 0.5% en moles de trioctilaluminio (25% en peso en hexano) (40 mg, 2.72×10^{-2} mmol, 57 µl) a la mezcla de decenoato de metilo (**11a**) (1.00 g, 5.43 mmol, 1.13 ml) y carbonato (**3I**) (1.00 g, 5.43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió también la disolución 0.1 M de **X190** en benceno seco (21.7 µl, 200 ppm) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 20 h, luego se enfrió con 0.2 ml de éter dietílico (Análisis: ca. 100 µl de la mezcla de reacción se disolvieron en metanol (1 ml) y a la disolución se le añadió una pequeña cantidad de metóxido de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de eso se diluyó con agua (0.5 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 2 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. La muestra se analizó por GC-MS). La reacción de CM de **11a** con **3I** proporcionó una mezcla estadística de **14I**, **16aI** y **18a** (1:2:1) con un 35% de conversión.

Ejemplo 8:

Decenoato de metilo (**11a**) (0.098 g, 0.50 mmol, 104 µl) y acetato de 3-metilhex-5-enilo (**13**) (0.078 g, 0.50 mmol, 85 µl) se midieron en un vial de 4 ml, se añadió disolución 0.1 M de **X054** en benceno seco (5.0 µl, 500 ppm) en una porción, después el vial se conectó a una bomba de vacío y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un vacío dinámico de 50 mbar. (Análisis: se mezclaron 5.0 µl de la mezcla de reacción con 200 µl de éter dietílico no anhidro para enfriar la reacción de metátesis, luego la muestra enfriada se pasó a través de un tapón de sílice (capa de ca. 2 cm de espesor en una pipeta Pasteur) usando 4 ml de *n*-heptano-acetato de etilo; disolvente 1:1 y el filtrado se analizó mediante GC-MS. La muestra tomada después de 19 horas mostró una conversión del 97% para ambas olefinas iniciales (**11a**, **13**) y se formaron productos de metátesis cruzada **15**, **17** y **18a** en la relación estadística (1:2:1). Dado que los isómeros E y Z del compuesto de acetato **17** se separan menos fácilmente en GC-MS que los isómeros del alcohol **22** desprotegido, el resto acetato se escindió selectivamente vía transesterificación de muestras de mezcla de reacción de 20 µl con metanol seco/NaOMe (1.0 ml de metanol, ca. 5 mg de NaOMe) siguiendo un protocolo análogo al descrito en el Ejemplo 9. El material resultante se analizó por GC-MS para determinar la relación E/Z del compuesto **17**. Se encontró que cuanto más ramificada esté la cadena (2, 1 o ningún grupo metilo en la(s) posición(es) homoalílica(s) del doble enlace) mayor será la selectividad Z. Relaciones E/Z para productos de metátesis cruzada: **15** (2/98); **17** (5/95); **18a** (7/93). Una muestra tomada sólo después de 4 horas mostró una conversión del 89% para **13** y 95% de conversión para **11a**, lo que indica que el sustrato más ramificado sufre metátesis con menor facilidad. Las relaciones E/Z fueron las mismas que las dadas para la muestra tomada después de 19 horas.

Ejemplo 9:

El experimento descrito en el Ejemplo 8 se repitió usando catalizador **X039**. En este caso se logró una conversión del 96% de ambas olefinas de partida en 4 horas. Los productos de metátesis cruzada **15**, **17** y **18a** se formaron nuevamente en la relación estadística (1:2:1). Relaciones E/Z: **15** (2/98); **17** (7/93); **18a** (12/88).

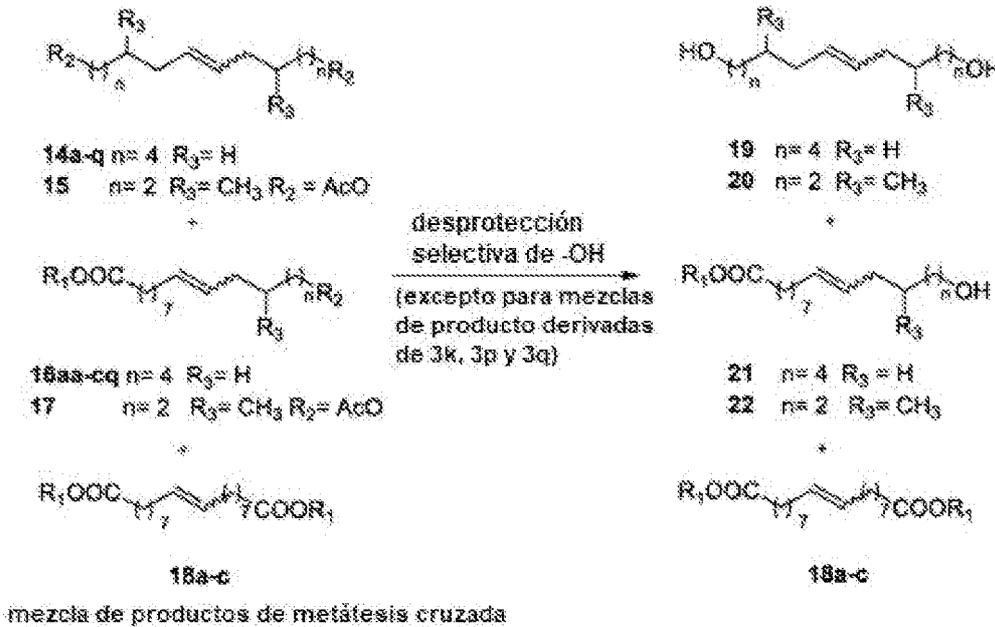
Ejemplo 10:

Escisión de un grupo protector tBu-éter

El producto en bruto obtenido en el Ejemplo 3 se cargó en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 500 ml y se disolvió en diclorometano seco (200 ml, recién destilado de CaH₂). El matraz se lavó con nitrógeno y se enfrió hasta 0°C aplicando un baño de hielo/agua. Se añadió tetracloruro de titanio en pequeñas porciones durante 15 minutos y

5 la mezcla se agitó durante 15 minutos más. Todavía a 0°C, bajo enfriamiento constante, se añadió gota a gota disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se añadió salmuera para facilitar la separación de fases (1 x 100 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y se secó sobre MgSO₄. Los volátiles se retiraron al vacío. La purificación cromatográfica en columna del aceite resultante usando sílice y *n*-heptano-éter dietílico; 2:1 como eluyente proporcionó el producto deseado (**21a**) en forma de un aceite incoloro (31.0 g, 109 mmol, 79% de rendimiento global para la metátesis cruzada y las etapas de escisión de terc-butilo). La relación de isómeros E/Z fue invariablemente 9/91.

Síntesis de ω-hidroxiésteres intermedios de Ambretolida (21a-c, 22) vía desprotección selectiva del alcohol:



Esquema 4. Síntesis de ω-hidroxiésteres (**21a-c, 22**)

10 **Ejemplo 11:**

Escisión de un grupo protector de éster.

15 El producto en bruto obtenido en el Ejemplo 4 se disolvió en 3 ml de metanol seco, se añadieron 20 mg de metilato de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se pasó a través de un lecho de sílice (7 ml de sílice) y el lecho se lavó con acetato de etilo (75 ml). El filtrado se evaporó para dar 1013 mg de producto de transesterificación en bruto. El producto deseado se aisló mediante cromatografía flash en columna usando *n*-heptano-éter dietílico; 2:1. El producto deseado (**21a**, R₁= Me) se obtuvo en forma de un aceite amarillento (355 mg, 1.25 mmol, 68% de rendimiento global para las metátesis cruzadas y las escisiones de acetato). La relación de isómeros E/Z fue invariablemente 11/89.

20 Método analítico de GC-MS para la identificación del producto (Método A): los análisis de GC se realizaron usando un detector de ionización de llama (FID). Columna: ZB-35HT Inferno (35% fenilo, 65% dimetilpolisiloxano) de Phenomenex; grosor de película de 30 m x 0.25 mm (diámetro interno) x 0.25 mm. Condiciones de GC y columna: temperatura del inyector 370°C; temperatura del detector 240°C; temperatura del horno, temperatura inicial 50°C, tiempo de retención 5 min, velocidad de rampa 25°C/min hasta 340°C, tiempo de retención 12 min; gas portador nitrógeno.

25 Método analítico de GC-MS para la identificación del producto (Método B): los análisis de GC se realizaron usando un detector de ionización de llama (FID). Columna: ZB-35HT Inferno (35% fenilo, 65% dimetilpolisiloxano) de Phenomenex; grosor de película de 30 m x 0.25 mm (diámetro interno) x 0.25 mm. Condiciones de GC y columna: temperatura del inyector 370°C; temperatura del detector 240°C; temperatura del horno, temperatura inicial 55°C, tiempo de retención 2 min, velocidad de rampa 25°C/min hasta 200°C, tiempo de retención 0 min; velocidad de rampa 4°C/min hasta 260°C, tiempo de retención 0 min, velocidad de rampa 40°C/min hasta 340°C, tiempo de retención 3.2 min gas portador nitrógeno.

Tabla 1. Metátesis cruzada de ésteres de ácido decenoico y derivados de oct-7-enol protegido.

Entrada	Sustratos	Catalizador	Carga (ppm (mol))	Conversión	relación E/Z	Procedimiento
1	11a y 3m	X007	2000 ppm	80%	82/18	A
2	11a y 3m	X007	1000 ppm	15%	80/20	A
3	11a y 3m	X008	2000 ppm	25%	81/19	A
4	11a y 3m	X001	2500 ppm	85%	85/15	A
5	11a y 3m	X030	2000 ppm	50%	83/17	A
6	11a y 3m	X041	2000 ppm	50%	83/17	A
7	11a y 3m	X042	2000 ppm	90%	84/16	A
8	11a y 3m	X046	2000 ppm	90%	81/19	A
9	11a y 3m	X040	2000 ppm	95%	85/15	A
10	11a y 3m	X042	1000 ppm	80%	83/17	A
11	11a y 3m	X052	1000 ppm	85%	84/16	A
12	11a y 3m	X051	1000 ppm	35%	85/15	A
13	11a y 3m	X004	1000 ppm	60%	86/14	A
14	11a y 3m	X042	500 ppm	15%	85/15	A
15	11a y 3m	X123	200 ppm	10%	85/15	B
16	11a y 3m	X054	1000 ppm	90%	11/89	Ejemplo 4
17	11a y 3m	X038	5000 ppm	68%	4/96	Ejemplo 5
18	11a y 3h	X042	1000 ppm	95%	84/16	A
19	11a y 3h	X052	1000 ppm	95%	85/15	A
20	11a y 3h	X052	250 ppm	95%	84/16	A
21	11a y 3h	X042	250 ppm	95%	85/15	A
22	11a y 3h	X052	100 ppm	95%	84/16	A
23	11a y 3h	X042	100 ppm	95%	85/15	A
24	11a y 3h	X052	50 ppm	85%	85/15	A
25	11a y 3h	X042	50 ppm	40%	84/16	A
26	11a y 3h	X051	50 ppm	75%	85/15	A
27	11a y 3h	X061	50 ppm	85%	84/16	A
28	11a y 3h	X062	50 ppm	65%	84/16	A
29	11a y 3h	X063	50 ppm	40%	70/30	A
30	11a y 3g	X052	100 ppm	95%	84/16	A
31	11a y 3g	X042	100 ppm	70%	85/15	A
32	11a y 3i	X052	100 ppm	90%	83/17	A
33	11b y 3i	X052	100 ppm	95%	85/15	A
34	11c y 3i	X052	100 ppm	95%	84/16	A
35	11a y 3i	X039	100 ppm	90%	9/91	Ejemplo 3
36	11a y 3i	X052	50 ppm	90%	84/16	A
37	11a y 3i	X061	50 ppm	20%	83/17	A
38	11a y 3i	X059	50 ppm	20%	84/16	A
39	11a y 3i	X004	50 ppm	20%	85/15	A

Entrada	Sustratos	Catalizador	Carga (ppm (mol))	Conversión	relación E/Z	Procedimiento
40	11a y 3i	X076	50 ppm	90%	60/40	A
41	11a y 3i	X114	50 ppm	15%	80/20	A
42	11a y 3i	X123	50 ppm	85%	85/15	A
43	11a y 3i	X123	25 ppm	90%	85/15	B
44	11a y 3i	X149	25 ppm	10%	84/16	B
45	11a y 3i	X154	25 ppm	85%	85/16	B
46	11a y 3i	X123	17 ppm	75%	84/16	B
47	11a y 3i	X123	12 ppm	55%	84/16	B
48	11a y 3l	X190	400	95%	n/d	Ejemplo 6
49	11a y 3l	X190	200	32%	n/d	A
50	11a y 3l	X190	200	35%	n/d	Ejemplo 7
51	11a y 3l	X190	100	10%	n/d	A

Tabla 2. Metátesis cruzada de ésteres de ácido decenoico y derivados de oct-7-enol protegido.

Entrada	Sustratos	Catalizador	Carga (ppm (mol))	Conversión	Relación E/Z	Procedimiento
48	11a y 3i	X190	25 ppm	85%	85/15	B
49	11a y 3f	X052	50 ppm	60%	84/16	B
50	11a y 3f	X123	50 ppm	90%	85/15	B
51	11a y 3f	X123	25 ppm	80%	84/16	B
52	11a y 3o	X123	50 ppm	50%	84/16	B
53	11a y 3n	X123	50 ppm	45%	85/15	B
54	11a y 3c	X052	250 ppm	50%	84/16	A
55	11a y 3c	X123	250 ppm	80%	85/15	A
56	11a y 3d	X052	500 ppm	90%	84/16	A
57	11a y 3d	X123	500 ppm	90%	85/15	A

Tabla 3. Metátesis cruzada de dec-9-enoato de metilo (11a) y acetato de 3-metilhex-5-enilo (13)

Entrada	Sustratos	Catalizador	Carga (ppm (mol))	Conversión	relación E/Z	Procedimiento
1	11a y 13	X054	500 ppm	97% (19 h)	5/95	Ejemplo 6
2	11a y 13	X039	500 ppm	96% (4 h)	7/93	Ejemplo 7

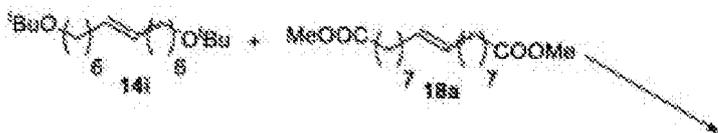
Tabla 4. Caracterización de productos de metátesis cruzada. ^a Antes de la identificación del producto, el grupo protector se escindió mediante metóxido de sodio en metanol.

Entrada	productos de CM	GC-MS	Retención	MS (pm)
1	16aa	Método A	15.82 min	368 [M] ⁺
2	16ab	Método A	16.44 min	368 [M] ⁺
3	16ac	Método A	16.74 min	382 [M] ⁺
4	16 ad	Método A	17.10 min	396 [M] ⁺
5	16ae	Método A	18.25 min	438 [M] ⁺
6	16af	Método A	15.02 min	356 [M] ⁺

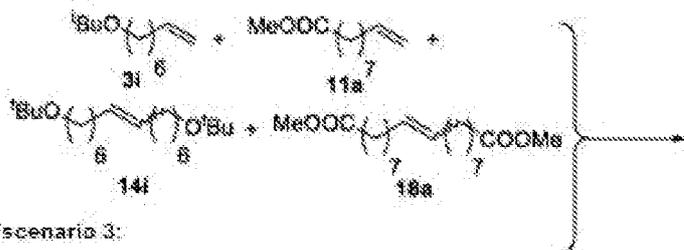
Entrada	productos de CM	GC-MS	Retención	MS (pm)
7	16ag	Método A	15.72 min	399 [M] ⁺
8	16ah	Método A	14.60 min	298[M] ⁺
9	16ai	Método A	15.31 min	284 [M-CCH ₃] ⁺
10	16aj	Método A	15.52 min	355 [M] ⁺
11	16k	Método A	15.98 min	346, 348 [M] ⁺
12 ^a	16al	Método A	14.98 min	284 [M] ⁺
13	16an	Método A	15.43 min	326 [M] ⁺
14	16ao	Método A	15.83 min	340 [M] ⁺
15	16ap	Método A	15.94 min	354 [M] ⁺
16	16ar	Método A	16.03 min	325 [M] ⁺
17	16bi	Método A	15.27 min	355 [M] ⁺
18	16bj	Método A	15.72 min	298 [M-CH(CH ₃)OC ₂ H ₅] ⁺
19	16bn	Método A	15.68 min	340 [M] ⁺
20	16ci	Método A	15.30 min	312 [M-CCH ₃] ⁺
21	16cj	Método A	15.75 min	385 [M] ⁺
22	17	Método B	15.74 min	312 [M] ⁺ , 252 [M-AcOH] ⁺

Reciclaje de subproducto(s) homodimérico(s) vía metátesis cruzada:

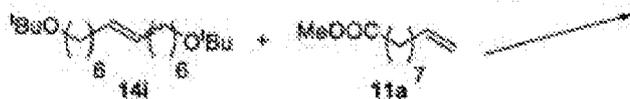
Escenario 1:



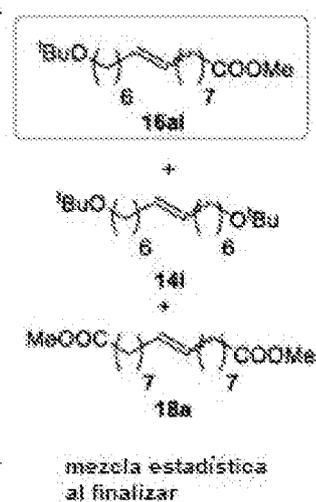
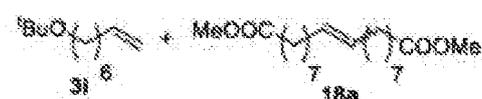
Escenario 2:



Escenario 3:



Escenario 4:



Esquema 5. Estrategias para reciclar subproductos homodiméricos (14i, 18a o ambos) formados en la metátesis cruzada de dec-3-enoato de metilo (11a) y 8-(terc.butoxi)oct-1-eno (3i).

Ejemplo 12

(Escenario 1): el homodímero de (terc-butil)-octenil-éter (**14i**) (0.085 g, 0.25 mmol, 100 μ l, E/Z = 85/15) y el homodímero de dec-9-enoato de metilo (**18a**) (0.086 g, 0.25 mmol, 92 μ l, E/Z = 85/15) se cargaron en un vial con tapa de rosca de 4 ml y la mezcla se homogeneizó. Se añadió catalizador de metátesis **X190** ($1.0 \cdot 10^{-4}$ mmol, 10 μ l, 0.01 M en benceno) en una porción. El vial se cerró con una tapa con diafragma y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió al aire y se mezcló con 1 ml de acetato de etilo no anhidro para enfriar la reacción. Luego se pasó la muestra a través de una almohadilla de sílice usando acetato de etilo puro como eluyente (5 ml) y el filtrado se analizó mediante GC-MS. La reacción proporcionó **14i**, **16ai** y **18a** con un 95% de eficiencia de reciclaje. En el caso del compuesto **16ai** se encontró que la relación de isómeros E y Z correspondía al valor de equilibrio termodinámico (E/Z \approx 85/15).

Ejemplo 13

(Escenario 2): 8-(terc-butoxi)oct-1-eno (**3i**) (0.092 g, 0.50 mmol, 114 μ l) y dec-9-enoato de metilo (**11a**) (0.092 g, 0.50 mmol, 104 μ l) junto con el homodímero de (terc-butil)-octenil-éter (**14i**) (0.086 g, 0.25 mmol, 100 μ l, E/Z = 85/15) y el homodímero de dec-9-enoato de metilo (**18a**) (0.086 g, 0.25 mmol, 92 μ l, E/Z = 85/15) se cargaron en un vial con tapa de rosca de 4 ml y la mezcla se homogeneizó. Se añadió catalizador de metátesis **X052** ($2.0 \cdot 10^{-4}$ mmol, 20 μ l, 0.01 M en benceno) en una porción. El vial se cerró con una tapa perforada y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Las muestras (10 μ l) tomadas de la mezcla de reacción después de 2 h y 18 h de tiempo de reacción se sometieron al aire y se mezclaron con 0.2 ml de éter dietílico no anhidro para enfriar la reacción. Luego, las muestras se pasaron a través de una almohadilla de sílice usando EtOAc puro como eluyente (5 ml) y el filtrado se analizó mediante GC-MS. Para la muestra tomada con un tiempo de reacción de 2 horas, el análisis GC-MS encontró una eficiencia de reciclaje del 90% y en el caso del compuesto **16ai** se encontró que la relación de isómeros E y Z correspondía al valor de equilibrio termodinámico (E/Z \approx 85/15). La muestra tomada después de 18 horas mostró valores idénticos tanto en cuanto a eficiencia de reciclaje como a relación E/Z.

Ejemplo 14

(Escenario 3): dec-9-enoato de metilo (**11a**) (0.184 g, 1.0 mmol, 208 μ l) y el homodímero de (terc-butil)-octenil-éter (**14i**) (0.170 g, 0.5 mmol, 200 μ l, E/Z = 85/15) se cargaron en un vial con tapa de rosca de 4 ml junto con trioctilaluminio ($4.0 \cdot 10^{-4}$ mmol, 16.8 μ l, 0.024 M en benceno) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas, luego se añadió el catalizador de metátesis **X190** ($4.0 \cdot 10^{-4}$ mmol, 40 μ l, 0.01 M en benceno) en una porción. El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El vial se conectó a una fuente de vacío dinámico de 50 mbar y su contenido se agitó durante 2.5 horas más. La mezcla de reacción se sometió al aire y se mezcló con 1 ml de acetato de etilo no anhidro para enfriar la reacción. Luego se pasó la muestra a través de una almohadilla de sílice usando acetato de etilo puro como eluyente (5 ml) y el filtrado se analizó mediante GC-MS. El análisis GC-MS encontró una eficiencia de reciclaje del 95% y, en el caso del compuesto **16ai** se encontró que la relación de isómeros E y Z correspondía al valor de equilibrio termodinámico (E/Z \approx 85/15).

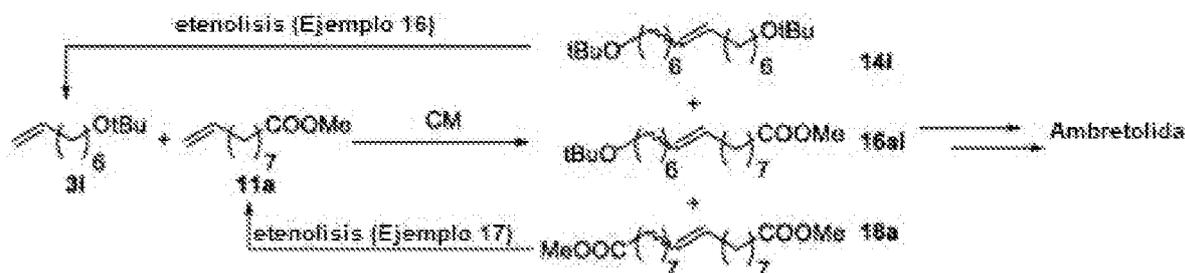
Ejemplo 15

(Escenario 4): 8-(terc-butoxi)oct-1-eno (**3i**) (0.186 g, 1.0 mmol, 235 μ l) y la olefina homodimérica (**18a**) (0.170 g, 0.5 mmol, 183 μ l, E/Z = 85/15) se cargaron en un vial con tapa de rosca de 4 ml junto con trioctilaluminio ($2.0 \cdot 10^{-4}$ mmol, 8.4 μ l, 0.024 M en benceno) y la mezcla se agitó a ca. 30°C durante 3.5 horas, luego se añadió catalizador de metátesis **X190** ($2.0 \cdot 10^{-4}$ mmol, 20 μ l, 0.01 M en benceno) en una porción. El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a ca. 30°C durante 1.0 horas. El vial se conectó a una fuente de vacío dinámico de 50 mbar y su contenido se agitó durante 1.5 horas más. La mezcla de reacción se sometió al aire y se mezcló con 1 ml de acetato de etilo no anhidro para enfriar la reacción. Luego se pasó la muestra a través de una almohadilla de sílice usando acetato de etilo puro como eluyente (5 ml) y el filtrado se analizó mediante GC-MS. El análisis de GC-MS encontró una eficiencia de reciclaje del 95% y, en el caso del compuesto **16ai** se encontró que la relación de isómeros E y Z correspondía al valor de equilibrio termodinámico (E/Z \approx 85/15).

Tabla 5. Ejemplos seleccionados de experimentos de reciclaje basados en varias estrategias descritas en el Esquema 5.

Entrada	Sustratos, relaciones molares	Catalizador	Carga (ppm (mol)) en equivalentes de monómero ^a	% de eficiencia de reciclaje ^b	Relación E/Z (16ai)	Procedimiento
1	14i, 18a 1 : 1	X190	100 ppm	95%	85/15	Ejemplo 10
2		X052	100 ppm	40%	85/15	Condiciones del ejemplo 10
3	3i, 11a, 14i, 18a 2 : 2 : 1 : 1	X052	100 ppm	90%	85/15	Ejemplo 11
4		X190	100 ppm	70%	85/15	Condiciones del ejemplo 11
5	11a, 14i 2 : 1	X190	200 ppm	95%	85/15	Ejemplo 12
6	3i, 18a 2:1	X190	100 ppm	95%	85/15	Ejemplo 13

^a Olefinas monoméricas (3i, 11a) igual a 1, mientras que las olefinas homodiméricas (14i, 18a) igual a 2 equivalentes de unidades monoméricas. Las cargas se dan con respecto a la suma de todos los materiales de partida olefinicos. ^b La eficiencia del reciclaje se calcula de la siguiente manera: % de eficiencia de rec. = $[n(\text{unidades de octenilo en } 16ai) / \sum n(\text{unidades de octenilo en cualquier forma}) + n(\text{unidades de octenilo en } 16ai) / \sum n(\text{unidades de octenilo en cualquier forma})] * 100$. Su valor es 0% para todas las mezclas iniciales y equivale a 100% para una mezcla estadística de 14i, 16ai, 18a.

Detalles experimentales sobre el reciclaje de subproducto(s) homodimérico(s) vía etenólisis:**Esquema 6.** Metátesis cruzada de (terc-butil)-octenil-éter (3i) y decenoato de metilo (11a) y reciclaje de subproductos (14i y 18a)

- 5 **Tabla 6.** Etenólisis del dímero de éter terc-butílico (14i)^a. ^a Todas las reacciones se llevaron a cabo a una escala de 0.73 mmol, las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 16 h bajo una presión de etileno de 11.5 bar. ^b Se usó n-heptano como disolvente para aumentar la solubilidad de etileno.

Entrada	sustrato	Catalizador	Carga (ppm (mol))	Conversión
1	14i	X041	400 ppm	65%
2	14i	X042	400 ppm	60%
3	14i	X052	400 ppm	75%
4	14i	X076	400 ppm	60%
5	14i	X041	200 ppm	57%
6	14i	X042	200 ppm	41%
7	14i	X052	200 ppm	52%
8	14i	X076	200 ppm	33%
9 ^b	14i	X041	200 ppm	91%
10 ^b	14i	X052	200 ppm	62%

Ejemplo 16

5 Procedimiento general de etenólisis (para resultados en **Tabla 6.**): en un vial con tapa de rosca abierto se añadió la disolución 0.1 M de catalizador de metátesis (en benceno seco) (200-400 ppm) a **14i** o **18a** (0.73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo 11.5 bar de etileno durante 20 h, luego se enfrió con 0.2 ml de éter dietílico (Análisis: ca. 100 μ l de la mezcla de reacción se filtraron a través de una almohadilla de sílice (ca. 4-5 ml), la almohadilla se lavó con una mezcla de *n*-heptano y EtOAc (7:3, 15 ml) y el filtrado se analizó mediante GC-MS).

Tabla 7. Resultados de experimentos de etenólisis. ^aCargas de catalizador dadas con respecto a los homodímeros iniciales (**14i** y **18a**). ^bConversiones de GC a menos que se indique lo contrario. ^cLas reacciones se llevaron a cabo en una escala de 0.5 mmol. Elaboración análoga a la descrita para los experimentos enumerados en la Tabla 6.

Entrada	sustrato	Catalizador	Carga (ppm (mol)) ^a	Condiciones	Conversión % ^b
1	14i	X061	1000 ppm	Ejemplo 16	80% (aislado)
2 ^c		X008	400 ppm	4x volumen de pentano, temperatura ambiente, 11.5 bar, 12 h	80%
3 ^c			200 ppm		50%
4	18a	X008	1000 ppm	Ejemplo 17	86% (aislado)
5 ^c			400 ppm	4x volumen de pentano, temperatura ambiente, 11.5 bar, 12 h	50%
6 ^c			400 ppm	4x volumen de pentano, 2.5% molar de Et ₃ Al, temperatura ambiente, 1.5 horas luego catalizador X008, temperatura ambiente, 11.5 bar, 12 h	55%
7 ^c			200 ppm		30%

10

Ejemplo 17:

Dieter (**14i**) (2.47 g; 7.25 mmol) se disolvió en 12.0 ml de pentano en un vial de vidrio de 30 ml secado en horno equipado con una barra agitadora, se añadió disolución madre de catalizador **X061** (0.1 M en benceno; 72.6 μ l; 0.1% en moles) a la mezcla de reacción y el vial se colocó en un autoclave (volumen interno de 250 ml). El autoclave se cerró y se presurizó a 11.5 bar durante 30 minutos. Se desconectó la fuente de etileno y se sacó el autoclave de la caja de guantes. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se liberó cuidadosamente el etileno, se retiró la tapa del autoclave y subsecuentemente se añadió 1 ml de una mezcla de disolventes 1:1 de heptano:EtOAc (disolventes no anhidros) para enfriar la reacción. La mezcla de reacción enfriada se pasó a través de un tapón de sílice (capa de sílice de ca. 10 cm en un cilindro de jeringa de 20 ml) usando 150 ml de una mezcla disolvente de heptano:EtOAc 1:1 como eluyente. El filtrado se concentró al vacío y el residuo oleoso se destiló bulbo a bulbo (3.0-3.3 x 10⁻² mbar; 52-55°C) para proporcionar (terc-butil)-octenil-éter (**3i**) recuperado en forma de un aceite incoloro (2.13 g; 11.56 mmol; rendimiento: 80%).

15

20

Ejemplo 18:

El procedimiento y el tratamiento fueron idénticos a los descritos en el Ejemplo A, pero se usó catalizador **X008**. Díster (**18a**) (2.27 g; 6.67 mmol) disuelto en 9.6 ml de *n*-pentano se etenolizó en presencia de un catalizador **X008** (0.1 M en benceno; 66.4 μ l; 0.1% en moles). La destilación de bulbo a bulbo (8.5-9.0x10⁻² mbar; 60-61°C) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2.10 g; 11.40 mmol; rendimiento: 86%).

25

30

El análisis ¹H-NMR de los productos en bruto antes de la destilación de bulbo a bulbo -tanto para el Ejemplo 16 como para el Ejemplo 17- mostró que los productos en bruto consistían en ca. 95% de monómero (**3i**; **11a**) y residuos de homodímero sin reaccionar (**14i**; **18a**). No se observaron signos de reacciones secundarias no deseadas durante la etenólisis o el tratamiento. Los espectros de RMN de materiales destilados de bulbo a bulbo corresponden a los de **3i** y **11a** puros.

REIVINDICACIONES

1. Un método para formar un compuesto de almizcle macrocíclico que comprende las etapas de:

i) metatetizar de forma cruzada una primera olefina y una segunda olefina en presencia de un catalizador homogéneo de metal de transición que comprende un ligando alquilideno, para formar una mezcla estadística de un intermedio heterodímero de dicha primera y segunda olefina terminal, y homodímeros

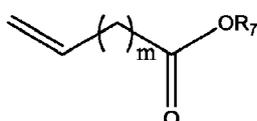
ii) separar el heterodímero de la mezcla estadística de hetero- y homo-dímeros

iii) y ciclar el intermedio heterodímero para formar el compuesto de almizcle macrocíclico,

en el que

tanto la primera como la segunda olefina son olefinas con un doble enlace terminal; y

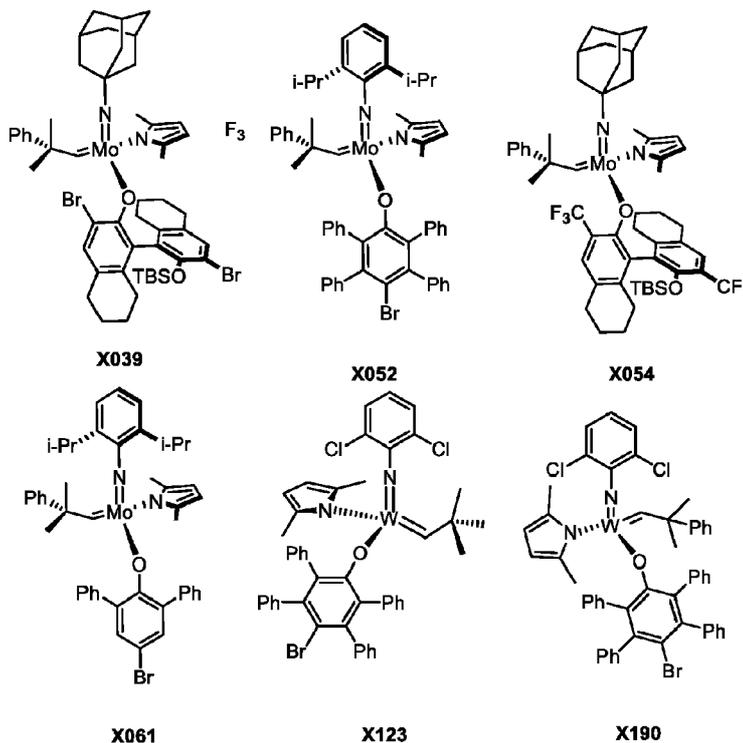
la segunda olefina tiene la fórmula (II)



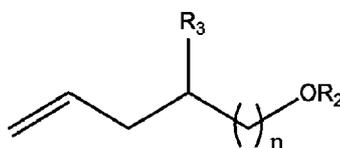
en la que R₇ es un resto alquilo ramificado o no ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y m es un número entero de 1 a 10, y

en el que

el catalizador se selecciona del grupo que consiste en:



2. Un método según la reivindicación 1, en el que la primera olefina tiene la fórmula (I)



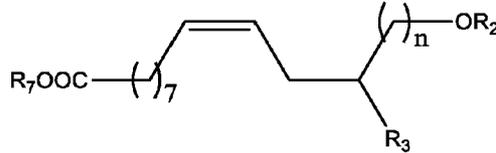
en la que OR₂ es un grupo hidroxilo protegido; R₃ es H o metilo; y n es un número entero de 1 a 8.

3. Un método según la reivindicación 2, en el que OR₂ se selecciona de un grupo éter alquílico; un grupo éster; un grupo éter silílico; o un grupo carbonato.

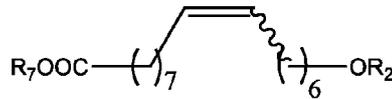
4. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₇ es metilo o etilo.

5. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que m es 7.

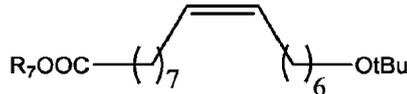
6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el heterodímero tiene la fórmula



7. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el heterodímero tiene la fórmula



8. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el heterodímero tiene la fórmula



10

9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la primera olefina y la segunda olefina se hacen reaccionar en una relación molar 1:x para producir una relación heterodímero: primer homodímero: segundo homodímero de 2x: 1: 1x².

15

10. Un método según la reivindicación 9, en el que la mezcla de heterodímero y cada homodímero se forma en una relación molar de 2:1:1.

11. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el heterodímero se forma en mezcla con un homodímero de alcohol protegido y un homodímero de éster de ácido carboxílico.

12. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el heterodímero se separa de los homodímeros mediante destilación a una temperatura de 100 a 220 grados centígrados y una presión de 1 a 10 mbar.

20

13. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los homodímeros se reciclan mediante metátesis con etileno para regenerar la primera y segunda olefinas.

14. Un método según la reivindicación 13, en el que los homodímeros se tratan con 1 bar a 20 bar de etileno gaseoso.

15. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que los homodímeros se reciclan añadiéndoles una cantidad de catalizador de metátesis y sometidos a una reacción de metátesis.

25

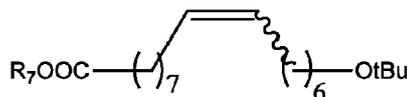
16. Un método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el heterodímero se cicla mediante transesterificación.

17. Un método según la reivindicación 16, en el que si el heterodímero contiene un grupo alcohol protegido, primero se desprotege mediante hidrólisis antes de someterlo a ciclación mediante transesterificación.

18. Un método para formar E/Z 9-ambretolida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

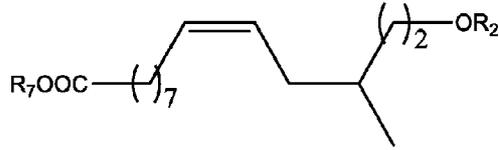
30

19. Un heterodímero que tiene la fórmula



en la que R₇ es un resto alquilo ramificado o no ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

20. Un heterodímero que tiene la fórmula



5 en la que OR₂ es un grupo hidroxilo protegido seleccionado de un grupo éter alquílico con un resto alquilo ramificado o no ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono; un grupo éster con C(O)R₄, en la que R₄ = hidrógeno, o un resto alquilo ramificado o no ramificado que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; un grupo éter silílico con Si(R₅)₃, en la que R₅ es un resto alquilo ramificado o no ramificado; o un grupo carbonato con C(O)OR₆, en la que R₆ es un resto alquilo ramificado o no ramificado; y R₇ es un resto alquilo ramificado o no ramificado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono.

10 21. El heterodímero según la reivindicación 20, en el que R₂ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, i-propilo, t-butilo y t-amilo; o en el que R₄ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, i-propilo, t-butilo y t-amilo; o en el que R₅ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo y t-butilo; o en el que R₆ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y propilo.

22. El heterodímero según la reivindicación 21 que tiene la fórmula

